

1. A GYÓGYSZER NEVE

Serevent Diskus 50 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mikrogramm szalmeterol (szalmeterol-xinafoát formájában) adagonként.

Ismert hatású segédanyag: laktóz-monohidrát (amely tejfehérjét tartalmaz).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Asthma bronchiale

A Serevent Diskus reverzibilis légúti obstruktio rendszeres, hosszantartó, tüneti kiegészítő kezelésére javallott asztmában, ideértve az éjjeli- és a fizikai megterhelés indukálta asztmát is, azon betegeknél, akik az érvényben lévő irányelvek szerint alkalmazott inhalációs szteroidokkal nem kezelhetők megfelelően.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A Serevent Diskus krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD, ideértve a krónikus bronchitist és az emphysemát) kezelésére is javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Serevent Diskus csak inhalációra alkalmazható.

A Serevent Diskus műanyag inhaláló készülék, ami 60 adag szalmeterolt (50 mikrogramm szalmeterol hatóanyag/adag) tartalmaz fóliacsíkon, szabályos közönként elhelyezett buborékrekeszekben, por formájában. A készülék adagolásjelzője mutatja, hány adag van még a készülékben. A részletes használati utasítást lásd a csomagolásban lévő betegájékoztatóban.

A lehető legjobb terápiás hatás elérésére a szalmeterolt rendszeresen ajánlott alkalmazni az asztma, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) által okozott a reverzibilis légúti obstruktiók kezelésében. A hatásos bronchodilatatio (> 15%-os javulás az erőltetett kilégzési /FEV értékekben) 10-20 perccel a beadást követően jelentkezik az asztmás betegeknél. A teljes hatás az első néhány dózis után tapasztalható. A szalmeterol bronchodilatációs hatása 12 órán keresztül tart. Ez különösen hasznos az asztma és a COPD éjszakai tüneteinek, valamint a fizikai megterheléskor jelentkező asztmás tüneteknek a kezelésében.

A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ne alkalmazzanak további adagokat tüneteik kezelésére, hanem használjanak rövid hatású inhalációs béta₂-agonistát.

Mivel az ilyen típusú gyógyszerek nagy dózisban alkalmazva mellékhatásokat okozhatnak, az adagok, illetve a napi gyakoriság növelése csak kezelőorvos utasítására történhet.

Adagolás:**Asthma bronchiale***Felnőttek és serdülők 12 éves kortól:*

A szokásos adag naponta 2-szer 1 adag (2-szer 50 mikrogramm szalmeterol) belégzése.

A maximális adag asztmás betegeknek súlyosabb légúti obstructio esetén naponta 2-szer 2 adag (2-szer 100 mikrogramm szalmeterol belégzése).

Gyermekek 4 éves kortól:

A szokásos adag naponta 2-szer 1 adag (2-szer 50 mikrogramm szalmeterol belégzése).

Gyermekek 4 éves kor alatt

A Serevent Diskus 4 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére nem ajánlott, mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat a szalmeterol 4 évesnél fiatalabb életkorban való alkalmazásáról.

COPD, ideértve a krónikus bronchitist és az emphysemát is

Felnőttek: Naponta 2-szer 1 adag (2-szer 50 mikrogramm szalmeterol) belégzése.

Gyermekek és serdülők: A Serevent Diskus-nak nincs ilyen vonatkozású javallata.

Különleges betegcsoportok:

Időskorban, illetve csökkent veseműködés esetén nincs szükség az adagolás módosítására.

Nincsenek adatok a Serevent Diskus alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeken.

4.3 Ellenjavallatok

Szalmeterol-xinafoáttal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az asztma kezelése rendszerint egy lépcsőzetesen felépített program szerint történik, és a beteg állapotának alakulását klinikai és légzésfunkciós vizsgálatokkal kell ellenőrizni.

Asztmában a Serevent Diskus nem alkalmazható (és nem megfelelő) első választandó terápiaként.

Asztmában a Serevent Diskus nem helyettesíti az orális vagy inhalációs kortikoszteroidokat. Alkalmazása kiegészíti a velük végzett kezelést. Az asztmás betegeket figyelmeztetni kell, hogy orvosi utasítás nélkül ne hagyják abba a szteroid-kezelést, és ne csökkentsék annak adagját még akkor sem, ha a szalmeterol-terápia eredményeként jobban érzik magukat.

A rövid hatású bronchodilatátorok iránti növekvő igény az aktuális preventív asztma-kontroll elégtelenségét jelzi. A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy ebben az esetben forduljon kezelőorvosához.

Bár a Serevent Diskus bevezethető kiegészítő kezelésként, amikor a kortikoszteroidok nem csökkentik megfelelően az asztma tüneteit, azonban nem szabad elkezdni a Serevent Diskus alkalmazását akut, súlyos exacerbatio esetén, vagy amikor a beteg állapota jelentősen rosszabbodik vagy az asztma akutan súlyosbodik.

A Serevent Diskus-kezelés alatt előfordulhatnak az asztmával kapcsolatos súlyos nemkívánatos jelenségek és exacerbatiók. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak a Serevent Diskus-terápia elkezdését követően.

Az asztma kezelése során fellépő hirtelen és progresszív állapotromlás potenciálisan életet veszélyeztető, ezért a betegnek sürgős orvosi vizsgálatra van szüksége. Fontolóra kell venni a kortikoszteroid-adag növelését. Ilyen körülmények között a veszélyeztetett betegek csúcsáramlási értékeit célszerű naponta mérni. Az asztma fenntartó kezelésére a szalmeterolt inhalációs vagy *oralis* kortikoszteroidokkal kombinációban kell adni. A hosszú hatású bronchodilatátorok nem alkalmazhatók egyedüli vagy vezető gyógyszerként az asztma fenntartó kezelésében (lásd 4.1 pont).

Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, mérlegelni kell a Serevent Diskus adagjának fokozatos csökkentését. A dóziscsökkentés folyamán fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése. A legalacsonyabb hatásos Serevent Diskus dózist kell alkalmazni.

Paradox bronchospasmus

Mint más inhalációs kezelések esetében, paradox bronchospasmus fordulhat elő az alkalmazást követően, azonnal fokozódó nehézlégzéssel és a kilégzési csúcsáramlás (PEFR) értékének esésével. Ezt rögtön rövid és gyors hatású inhalációs bronchodilatátorokkal kell kezelni. A Serevent Diskus alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget ki kell vizsgálni, és szükség esetén alternatív terápiát kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

A béta₂-agonisták farmakológiai mellékhatásai, mint a tremor, szubjektív szívdobogásérzés és fejfájás észlelhetők, de ezek többnyire átmenetiek és a rendszeres használat esetén csökkennek (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis hatások

Cardiovascularis hatások, mint a szisztolés vérnyomás és a szívritmus emelkedése, esetenként minden szimpatomimetikus hatású gyógyszerrel kapcsolatban előfordulhatnak, különösen a terápiásnál magasabb adagok alkalmazása esetén. Ezért a szalmeterol óvatosan adható olyan betegeknek, akik cardiovascularis betegségben szenvednek.

Thyreotoxicosis

A Serevent Diskus-t fokozott óvatossággal kell alkalmazni thyreotoxicosisban szenvedő betegeknél.

Vércukorszint

Nagyon ritkán előfordult a vércukorszint emelkedése (lásd 4.8 pont), amit figyelembe kell venni olyan betegek kezelésekor, akiknek az anamnézisében cukorbetegség szerepel.

Hypokalaemia

A béta₂-agonista-kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiát okozhat. Különös óvatosság szükséges akut súlyos asztmában, mivel a hypoxia, valamint a xantin-származékok, szteroidok és a diuretikumok egyidejű alkalmazása fokozhatja ezt a hatást. Ilyen esetekben a szérumban káliumszintjét monitorozni kell.

Légzéssel kapcsolatos események

Egy nagy klinikai vizsgálat (Salmaterol Multi-center Astma Research Trial, SMART) adatai arra utalnak, hogy az afro-amerikai betegek szalmeterol alkalmazása esetén fokozottan ki vannak téve a súlyos légzéssel kapcsolatos események vagy halálozás veszélyének a placebóval összehasonlítva (lásd 5.1 pont). Nem ismert, hogy ennek farmakogenetikai vagy más oka van-e. A fekete-afrikai vagy afro-karibi származású betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztma tünete nem javulnak vagy rosszabbodnak a Serevent Diskus alkalmazása alatt.

Ketokonazol

Szisztémás ketokonazol egyidejű alkalmazása jelentős mértékben növeli a szalmeterol szisztémás expozícióját, mely a szisztémás mellékhatások (pl. a QTc-intervallum megnyúlása és a palpitatio) incidenciájának emelkedéséhez vezethet. A ketokonazol és más erős CYP 3A4-gátlók egyidejű alkalmazását ezért kerülni kell, kivéve, ha a szalmeterol-terápia előnyei nagyobbak, mint a szisztémás mellékhatások esetlegesen megemelkedő kockázata (lásd 4.5 pont).

A Serevent Diskus adagonként 12,5 mg laktózt is tartalmaz. Ez a mennyiség általában nem okoz problémát laktóz-intolerancia esetén.

A Serevent Diskusban levő laktóz-monohidrát tejfehérjét is tartalmaz (lásd 6.1 pont). Ha a beteg allergiás a tejfehérjére, nem alkalmazhatja ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-adrenerg-blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják a szalmeterol hatását. Kerülni kell mind a nem-szelektív, mind a szelektív béta-blokkolók alkalmazását, hacsak azt kényszerítő körülmények nem indokolják.

A béta₂-agonista-kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiát okozhat. Különös óvatosság szükséges akut súlyos asztmában, mivel a hypoxia, valamint a xantin-származékok, szteroidok és diuretikumok egyidejű alkalmazása fokozhatja ezt a hatást.

Erős CYP 3A4-inhibitorok

A ketokonazol (400 mg orális adag, naponta egyszer) és a szalmeterol (50 mikrogramm inhalálva, naponta kétszer) együttdadása 15 egészséges személynek 7 napon keresztül a plazma szalmeterol-expozíció szignifikáns (1,4-szeres C_{max} és 15-szörös AUC) emelkedését eredményezte. Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek a szalmeterol-kezelés egyéb szisztémás mellékhatásai (pl. QTc-megnyúlás és palpítatio) a szalmeterol-, illetve a ketokonazol önmagában való alkalmazásához képest (lásd 4.4 pont).

Nem tapasztalták a vérnyomás, a pulzusszám, a vércukor- és káliumszint klinikailag jelentős emelkedését. A ketokonazol egyidejű alkalmazása nem növelte a szalmeterol eliminációs felezési idejét, illetve ismételt adagolás esetén nem fokozta a szalmeterol akkumulációját.

A ketokonazol egyidejű alkalmazását kerülni kell, kivéve, ha a terápiás előnyök meghaladják a szalmeterol-kezelés szisztémás mellékhatásainak lehetséges megnövekedett kockázatát. Valószínűleg a kölcsönhatás hasonló kockázata áll fenn más erős CYP 3A4-inhibitorokkal (pl. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

Közepesen erős CYP 3A4-inhibitorok

Az eritromicin (500 mg orális adag naponta háromszor) és a szalmeterol (50 mikrogramm inhalálva naponta kétszer) egyidejű alkalmazása 15 egészséges személynél, 6 napon át, a szalmeterol-expozíció kis, de statisztikailag nem szignifikáns (1,4-szeres C_{max} és 1,2-szeres AUC) emelkedését eredményezte. Az eritromicin egyidejű alkalmazása nem járt semmilyen súlyos mellékhatással.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szalmeterol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy a szalmeterolnak nincs malformatív vagy foeto-/neonatalis toxikus hatása.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében, kivéve a nagyon magas dózisszinteknél észlelt, bizonyos káros magzati hatásokra utaló bizonyítékokat (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatosságból célszerű a szalmeterol terhesség alatti alkalmazásának kerülése.

Szoptatás

A rendelkezésre álló állatkísérletes farmakodinamikai/toxikológiai adatok azt mutatják, hogy a szalmeterol kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Serevent Diskus alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva.

A gyakoriság osztályozása a következő:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$),

gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$),

nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$),

ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), beleértve az egyedi bejelentéseket is.

A gyakori és nem gyakori eseményeket általában klinikai vizsgálati adatok alapján határozták meg.

A placebóval kapcsolatos gyakoriságot nem vették figyelembe. A nagyon ritka események általában a forgalomba hozatal utáni spontán bejelentésekből származnak.

A következő táblázatban a gyakoriságot a naponta kétszer 50 mikrogrammos standard adaggal kapcsolatban becsülték meg. Ahol szükséges, a naponta kétszer 100 mikrogrammos magasabb adagnál előforduló gyakoriságot is figyelembe vették.

<i>Szervrendszer szerinti csoportosítás</i>	<i>Mellékhatás</i>	<i>Gyakoriság</i>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenységi reakciók az alábbi manifesztációkkal: bőrkiütés (viszkető és vörös) anaphylaxiás reakciók, köztük oedema és angiooedema, bronchospasmus és anaphylaxiás shock	Nem gyakori Nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypokalaemia hyperglycaemia	Ritka Nagyon ritka
Pszichiátriai kórképek	idegesség insomnia	Nem gyakori Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás (lásd 4.4 pont) tremor (lásd 4.4 pont) szédülés	Gyakori Gyakori Ritka
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	palpitatio (lásd 4.4 pont) tachycardia	Gyakori Nem gyakori

<i>Szervrendszer szerinti csoportosítás</i>	<i>Mellékhatás</i>	<i>Gyakoriság</i>
	szívritmuszavarok (köztük pitvarfibrillatio, supraventricular tachycardia és extrasystolia)	Nagyon ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	oropharyngealis irritáció paradox bronchospasmus (lásd 4.4 pont)	Nagyon ritka Nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nausea	Nagyon ritka
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	izomgörcsök arthralgia	Gyakori Nagyon ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	aspecifikus mellkasi fájdalom	Nagyon ritka

A béta₂-agonista gyógyszerek farmakológiai mellékhatásai, mint a tremor, fejfájás és palpitatio észlelhetők, de többnyire átmenetiek és a rendszeres terápia során általában csökkennek. A tremor és tachycardia gyakrabban jelentkezik a naponta kétszer 50 mikrogrammot meghaladó adagok esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és jelek

A szalmeterol túlادagolás tünetei azonosak a túlzott béta₂-agonista stimuláció tipikus tüneteivel, köztük a szédüléssel, a szisztolés vérnyomás emelkedésével, tremorral, fejfájással, és tachycardiával. Ezen felül hypokalaemia fordulhat elő, így a szérum-káliumszintet is rendszeresen ellenőrizni kell. A káliumpótlást mérlegelni kell.

Kezelés

Túlادagolás esetén szupportív terápiát kell alkalmazni, szükség esetén a beteg állapotának megfelelő monitorozásával. A további intézkedések a klinikai szükséglettől, vagy, ahol rendelkezésre áll, a nemzeti toxikológiai központ ajánlásaitól függenek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív béta₂-adrenerg receptor agonisták
ATC kód: R03A C12

Hatásmechanizmus

A szalmeterol szelektív, hosszú hatású (12 óra) béta₂-adrenoceptor agonista, amelynek hosszú oldallánca a receptor külső feléhez kötődik.

Farmakodinámiás hatások

Ezen farmakológiai tulajdonságai következtében a szalmeterol jobban kivédi a hisztaminnal kiváltott bronchusgörcsöt, és tartósabb, legalább 12 órán át tartó bronchodilatációt biztosít, mint az ajánlott adagolásban alkalmazott hagyományos, rövid hatású béta₂-agonisták. Emberben a szalmeterol gátolja a belélegzett allergén által kiváltott rövid- és hosszútávú hatásokat; ez utóbbiakat akár egyetlen adag bevételét követő 30 órán keresztül is, amikor a bronchodilatációs hatás már nincs is jelen. Már egyszeri szalmeterol adag is csökkenti a bronchialis hyperreaktivitást. A fenti tulajdonságok jelzik, hogy a szalmeterol rendelkezik egy nem-bronchodilatátor aktivitással is, de ennek klinikai jelentősége még nem teljesen egyértelmű. A hatásmechanizmus különbözik a kortikoszteroidok gyulladásgátló hatásától, amelyek adását tehát sem felfüggeszteni, sem csökkenteni nem szabad a szalmeterol-kezelés beindításakor.

A szalmeterolt COPD-vel járó állapotok kezelésével kapcsolatban is vizsgálták, és bebizonyosodott, hogy javítja mind a tüneteket és a tüdőfunkciót, mind a beteg életminőségét.

Klinikai vizsgálatok asztmában

Szalmeterollal végzett multicentrikus klinikai vizsgálat asztmás betegek bevonásával: Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

A SMART egy, az USA-ban végzett, 28 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, parallel-csoportos klinikai vizsgálat volt. A randomizáció alapján 13 176 beteget kezeltek szalmeterollal (naponta 2-szer 50 mikrogramm), 13 179 beteg pedig placebót kapott, a szokásos asztmaellenes terápiája mellett. Olyan, legalább 12 éves, asztmás betegeket választottak be a vizsgálatba, akik már alkalmaztak valamilyen asztmaellenes gyógyszert (de nem hosszú hatású béta-agonistát (LABA)). Ha a beteg a vizsgálat kezdetekor használt inhalációs szteroidot, ezt feljegyezték, de a vizsgálatba kerüléshez nem volt követelmény. A SMART vizsgálatban a primer végpont a légzőszervi megbetegedéssel kapcsolatos halálesetek és életveszélyes események együttes száma volt.

A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai: primer végpont

Betegcsoport	Primer végpont események száma/betegek száma		Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum)
	szalmeterol	placebo	
Összes beteg	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
Afro-amerikai betegek	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

(A vastag betűvel kiemelt kockázat 95%-os szinten statisztikailag szignifikáns.)

A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai a vizsgálat kezdetén történt inhalációs szteroid-használat szerint: szekunder végpontok

	Szekunder végpont események száma/betegek száma		Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum)
	szalmeterol	placebo	

Légzőszervi megbetegedéssel kapcsolatos halálesetek			
Inhalációs szteroidokkal kezelt betegek	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Asztmával kapcsolatos halálesetek vagy életveszélyes események együttesen			
Inhalációs szteroiddal kezelt betegek	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Inhalációs szteroidokkal nem kezelt betegek	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Asztmával kapcsolatos halálesetek			
Inhalációs szteroiddal kezelt betegek	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Inhalációs szteroiddal nem kezelt betegek	9/7049	0/7041	*

(* = nem lehetett kiszámítani, mivel a placebo-csoportban nem volt semmilyen esemény. A vastag betűvel kiemelt kockázat 95%-os szinten statisztikailag szignifikáns. A táblázatban feltüntetett szekunder végpontok statisztikailag szignifikáns értékeket értek el az egész populációban.) Szekunder végpontok: a bármilyen okból bekövetkezett halálesetek vagy életveszélyes események kombinációja, illetve a bármilyen okból bekövetkezett halálesetek vagy kórházi kezelést igénylő események, az egész populációban nem értek el statisztikailag szignifikáns értéket.

Klinikai vizsgálatok COPD-ben

A TORCH egy 3 éves vizsgálat volt, amelyben naponta 2×50/500 mikrogramm Seretide Diskus, naponta 2×50 mikrogramm szalmeterol Diskus, naponta 2×500 mikrogramm flutikazon-propionát (FP) Diskus vagy placebo hatását vizsgálták COPD-s betegeknél, az összes okra visszavezethető mortalitásra. Kettős-vak vizsgálatban randomizáltak közepesen súlyos vagy súlyos COPD-ben szenvedő betegeket, akiknél a kiindulási (bronchodilatátor alkalmazása előtti) FEV₁ kevesebb volt, mint a várt normál érték 60%-a. A vizsgálat alatt a betegek használhatták a szokásos COPD gyógyszereiket, az inhalációs kortikoszteroidok, hosszú hatású bronchodilatátorok és tartósan adagolt szisztémás kortikoszteroidok kivételével. A 3 éves túlélési helyzetet elemezték minden betegre vonatkozóan, tekintet nélkül a vizsgálati gyógyszerelés abbahagyására. Az elsődleges végpont az összes okra visszavezethető mortalitás csökkenése volt a 3. év végén, a Seretide-et szedő csoportban, a placeboval összehasonlítva.

	Placebo N = 1524	Szalmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Összes okra visszavezethető mortalitás a 3. év végén				
Halálesetek száma (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatív házard vs. placebo (CIs) p-érték	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 ¹
Relatív házard Seretide 50/500 vs. komponensek (CIs) p-érték	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

¹ Nem szignifikáns p-érték 2 interim analízist figyelembe vétele után, melyekben a primer hatékonyságot hasonlították össze egy dohányzás szerint csoportosított log-rank analízis adataiból.

A túlélés javulásának trendjét észlelték a 3 éves kezelési időszak során a Seretide-del kezelt személyeknél a placebo-csoporthoz viszonyítva, ez azonban nem érte el a statisztikailag szignifikáns $p \leq 0,05$ értéket.

A placebo-csoportban 6,0% volt a 3 év alatt COPD-vel kapcsolatos okok miatt meghalt betegek aránya, szalmeterol esetében 6,1%, FP esetében 6,9%, és a Seretide esetében 4,7%.

A Seretide szignifikánsan csökkentette az évente előforduló közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók átlagos számát, összehasonlítva szalmeterollal, FP-vel és placebóval (az átlagos arány a Seretide csoportban 0,85, összehasonlítva a szalmeterol-csoporttal (0,97), az FP-csoporttal (0,93), illetve a placebo-csoporttal (1,13)). Ez a közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók számának 25%-os csökkenését jelenti (95%-os CI: 19% és 31% között, $p = 0,001$) a placebóhoz viszonyítva, 12%-os csökkenést (95%-os CI: 5% és 19% között, $p = 0,002$) a szalmeterolhoz viszonyítva, és 9%-os csökkenést az FP-vel összehasonlítva (95% CI: 1% és 16% között, $p = 0,024$). A szalmeterol és a FP szignifikánsan, 15%-kal (95%-os CI: 7% és 22% között; $p < 0,001$), illetve 18%-kal (95%-os CI: 11% és 24% között; $p < 0,001$) csökkentette az exacerbatiók számát a placebóhoz képest.

Az egészséggel kapcsolatos életminőség (Health Related Quality of Life), amelyet a Szent György életminőségi kérdőív (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) alkalmazásával mértek, minden aktív kezelés hatására javult a placebóhoz viszonyítva. Seretide alkalmazása esetén az átlagos javulás a 3 év alatt, a placebóval összehasonlítva -3,1 egység volt (95%-os CI: -4,1 és -2,1 között; $p < 0,001$), szalmeterollal összehasonlítva -2,2 egység ($p < 0,001$) és FP-vel összehasonlítva -1,2 egység volt ($p = 0,017$). A 4 egységnyi csökkenés klinikailag relevánsnak tekinthető.

A pneumonia kialakulásának, mint bejelentett mellékhatásnak, a 3 év alatti becsült valószínűsége 12,3% volt a placebo, 13,3% a szalmeterol, 18,3% az FP és 19,6% a Seretide esetében. (Kockázati arány a Seretide-nél a placebóval szemben: 1,64; 95%-os CI: 1,33 és 2,01 között, $p < 0,001$). Nem emelkedett a pneumoniával kapcsolatos halálesetek száma; a kezelés alatt az elsősorban a pneumoniával összefüggésbe hozott halálesetek száma 7 volt a placebo-, 9 a szalmeterol-, 13 az FP- és 8 a Seretide-csoportban. Nem volt szignifikáns különbség a csonttörések valószínűségében (placebo 5,1%, szalmeterol 5,1%, FP 5,4% és Seretide 6,3%; relatív házard a Seretide-nél a placebóval szemben: 1,22; 95% CI: 0,87 és 1,72 között, $p = 0,248$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szalmeterol lokálisan hat a tüdőben, ezért a terápiás hatás nincs összefüggésben a plazmaszinttel. Kevés adat áll rendelkezésre a szalmeterol farmakokinetikájáról, mert a terápiás dózisok inhalációs adagolása során kialakuló, rendkívül alacsony plazmaszintek (kb. 200 pg/ml vagy még alacsonyabb) mérése nehezen kivitelezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatokon végzett vizsgálatokban a klinikai gyógyszerbiztonság szempontjából figyelmet érdemlő észlelések kizárólag a felfokozott farmakológiai hatással függtek össze.

Reprodukciós, valamint a magzati fejlődésre vonatkozó toxicitási vizsgálatok során patkányokban a szalmeterol-xinafoátnak nem volt hatása. Nyulakban magas expozíciós szinteknél (a legmagasabb ajánlott humán napi adag kb. 20-szorosa, az AUC-értékek összehasonlítása alapján) előfordult a béta₂-agonistákra jellemző embryofoetalis toxicitás (szájpadhasadék, a szemhéjak időelőtti kinyílása, korai sternebralis fúzió és a frontalis cranialis csontosodás lelassulása).

A szalmeterol-xinafoáttal elvégzett standard genotoxicitási vizsgálatok eredménye negatív volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát (amely tejfehérjét tartalmaz).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Szabályosan elrendezett, 60 buborékrekeszt tartalmazó PVC/Al fóliacsík, mely buborékrekeszenként 12,5 mg tömegű fehér színű, mikronizált port tartalmaz, amely 50 mikrogramm szalmeterolt tartalmaz (szalmeterol –xinafoát fomájában).

A fóliacsík egy műanyag, többadagos, dózisszámlálóval ellátott por-inhaláló eszközbe van illesztve.

1 db por-inhaláló eszköz (Diskus) dobozban.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:

GlaxoSmithKline Kft.

1124 Budapest

Csörsz u. 43.

Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-5766/01

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. január 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. július 16.

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2014. június 16.