

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Serevent Evohaler 25 Mikrogramm/Sprühstoß - Dosieraerosol

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventil) enthält 25 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat). Dies entspricht einer aus dem Mundrohr abgegebenen Dosis von 21 Mikrogramm Salmeterol (als Xinafoat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension.

Weiß bis cremefarbene Suspension in einem verschlossenen Aluminiumbehälter in einem grünen Mundstück.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### **Asthma**

Serevent wird angewendet zur regelmäßigen Zusatzbehandlung der Symptome der reversiblen Verengung der Atemwege bei Asthmapatienten, einschließlich Patienten mit nächtlichem Asthma, die mit Kortikosteroiden zur Inhalation, verabreicht nach den aktuellen Behandlungsrichtlinien, nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Serevent wird ebenfalls angewendet zur Vorbeugung eines anstrengungsbedingten Asthmas.

##### **Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**

Serevent wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit COPD.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### **Dosierung**

##### Asthma

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

2 Sprühstöße zu 25 Mikrogramm Salmeterol 2-mal täglich.

Bei Asthmapatienten mit einer schwerwiegenderen Atemwegsobstruktion kann die Inhalation von bis zu 4 Sprühstößen zu 25 Mikrogramm Salmeterol 2-mal täglich vorteilhaft sein.

*Kinder ab 4 Jahren*

2 Sprühstöße zu 25 Mikrogramm Salmeterol 2-mal täglich.

*Kinder unter 4 Jahren*

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

##### COPD

*Erwachsene ab 18 Jahren*

2 Sprühstöße zu 25 Mikrogramm Salmeterol 2-mal täglich.

*Kinder und Jugendliche*

Für die Anwendung von Serevent Evohaler bei Kindern und Jugendlichen besteht keine entsprechende COPD Indikation.

#### Besondere Patientengruppen

Eine Anpassung der Dosis bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich. Zur Anwendung von Serevent Evohaler bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion stehen keine Daten zur Verfügung.

#### **Art der Anwendung**

Serevent Evohaler ist nur zur Inhalation geeignet.

Serevent Evohaler sollte regelmäßig angewendet werden. Der maximale Nutzen der Behandlung zeigt sich, nachdem mehrere Dosen des Arzneimittels eingenommen wurden. Da die übermäßige Dosierung von Arzneimitteln dieser Klasse zu Nebenwirkungen führen kann, soll die Dosierung oder die Häufigkeit der Anwendung nur auf ärztlichen Rat hin erhöht werden.

#### **Bedienungsanleitung**

Den Patienten muss die korrekte Anwendung des Dosieraerosols sorgfältig erklärt werden (siehe Gebrauchsinformation).

1. Die Schutzkappe vom Mundrohr durch leichtes Drücken an beiden Seiten der Kappe abziehen.
2. Das Dosieraerosol sowie das Mundrohr innen und außen auf lose Partikel überprüfen.
3. Das Dosieraerosol kräftig schütteln, um sicherzustellen, dass alle losen Partikel entfernt und der Inhalt des Dosieraerosols gleichmäßig gemischt wurde. Vor der ersten Anwendung, oder wenn das Dosieraerosol für eine Woche oder länger nicht in Gebrauch war, zunächst zwei Sprühstöße in die Luft abgeben, um sicherzustellen, dass das Gerät funktioniert.
4. Das Dosieraerosol senkrecht halten. Der Daumen stützt das Mundrohr von unten und die Finger halten das Dosieraerosol von oben.
5. So stark wie möglich ausatmen, ohne dass es unangenehm ist. Das Mundrohr zwischen die Zähne in den Mund nehmen und die Lippen um das Mundrohr schließen. Dabei sollte nicht auf das Mundrohr gebissen werden.
6. Unmittelbar nach Beginn des Einatmens durch den Mund den Wirkstoffbehälter zur Freisetzung des Salmeterols nach unten drücken. Dabei gleichmäßig und tief weiter einatmen.
7. Den Atem anhalten, das Dosieraerosol aus dem Mund und die Finger von der Oberseite des Gerätes nehmen. Den Atem so lange wie möglich anhalten, ohne dass es unangenehm wird.
8. Wird ein zusätzlicher Sprühstoß eingenommen, das Dosieraerosol weiter senkrecht halten, etwa eine halbe Minute lang warten und anschließend die Schritte 3 bis 7 wiederholen.
9. Nach dem Gebrauch immer die Schutzkappe auf das Mundrohr aufsetzen, um Staub und Schmutz fernzuhalten.
10. Die Schutzkappe wird mit festem Druck auf das Mundrohr gesetzt, bis sie in ihrer Position einrastet.

#### **Wichtig**

Die Schritte 5, 6 und 7 sollen nicht hastig durchgeführt werden. Es ist wichtig, dass der Patient unmittelbar bevor das Dosieraerosol betätigt wird, damit beginnt, so langsam wie möglich einzuatmen.

Der Patient sollte die Anwendung zunächst einige Male vor dem Spiegel üben. Wenn oben am Dosieraerosol oder seitlich am Mund ein „Sprühnebel“ erkennbar ist, sollte er noch einmal mit Schritt 2 beginnen.

Patienten, denen es schwer fällt, das Einatmen und das Freisetzen des Medikaments aus dem Dosieraerosol zeitlich aufeinander abzustimmen - was bei Kindern und älteren Menschen häufig der Fall ist - sollten Serevent Evohaler mit der Volumatic Inhalationshilfe anwenden.

### **Reinigung**

Das Dosieraerosol sollte mindestens einmal pro Woche folgendermaßen gereinigt werden:

1. Schutzkappe vom Mundrohr abnehmen.
2. Mundrohr innen und außen sowie das Kunststoffgehäuse mit einem trockenen Stoff- oder Papiertuch abwischen.
3. Schutzkappe wieder auf das Mundrohr aufsetzen.

Zur Reinigung des Dosieraerosols darf der Wirkstoffbehälter nicht aus dem Kunststoffgehäuse genommen werden.

**Patienten dürfen den Metallbehälter nicht in Wasser tauchen.**

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Die Asthmabehandlung sollte in der Regel dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen.

Serevent sollte nicht zur Erstbehandlung von Asthma verwendet werden (und ist dafür auch nicht ausreichend).

Serevent 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 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 beginnen.

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

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

#### Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei anderen Inhalationsbehandlungen kann paradoxer Bronchospasmus mit einer sofortigen Zunahme des pfeifenden Atmens (Giemen) und eine Abnahme des expiratorischen Spitzenflusses (PEFR) nach der Inhalation ausgelöst werden. In diesem Fall sollte sofort ein Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt inhaliert werden. Die Behandlung mit Serevent Evohaler 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 Beta2-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 Serevent 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 afrokaribischer Abstammung sollten daher die Behandlung fortsetzen, aber ärztlichen Rat einholen, falls die Asthma-Symptome unkontrolliert bleiben oder sich während der Anwendung von Serevent 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).

#### Inhalationstechnik

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

Da die systemische Resorption zum großen Teil über die Lunge erfolgt, kann sich die Deposition des Medikamentes in der Lunge durch die Verwendung eines Dosieraerosols zusammen mit einer Inhalationshilfe ändern. Daher sollte beachtet werden, dass dies zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen führen kann, sodass eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Die Anwendung des Arzneimittels Serevent Evohaler 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 QTc 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.

### **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.

Bei Studien mit dem Treibmittel Norfluran hat sich keine Auswirkung auf die Fortpflanzungsleistung und die Laktation bei erwachsenen bzw. zwei aufeinander folgenden Generationen von Ratten oder auf die Entwicklung des Fötus bei Ratten oder Kaninchen gezeigt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **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
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Ödem und Angioödem, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock	Sehr selten
	Hypokaliämie	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Hyperglykämie	Sehr selten
	Nervosität	Gelegentlich
	Schlaflosigkeit	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 Paradoxe Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Nausea	Sehr selten
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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

Salmeterol ist ein selektiver Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptor-Agonist mit langer Wirkungsdauer (12 Stunden), der eine lange Seitenkette besitzt, die außen an den Rezeptor bindet.

Diese pharmakologischen Eigenschaften von Salmeterol bieten einen wirksameren Schutz gegen das Histamin-induzierte Zusammenziehen der Bronchien und bewirken eine längerfristige Erweiterung der Bronchien, die mindestens 12 Stunden lang anhält, als bei der Einnahme der herkömmlichen, kurz wirkenden Beta<sub>2</sub>-Agonisten in empfohlenen Dosierungen. Beim Menschen hemmt Salmeterol die Früh- und Spätreaktion nach Inhalation von Allergenen; die Hemmung der Spätreaktion hält nach der Gabe einer Einzeldosis mehr als 30 Stunden lang an, nachdem die bronchienerweiternde Wirkung nicht mehr erkennbar ist. Eine Einzeldosis Salmeterol mildert die bronchiale Hyperreaktivität. Diese Eigenschaften zeigen, dass Salmeterol eine zusätzliche, nicht bronchodilatatorische Wirkung aufweist, deren vollständige klinische Bedeutung bisher aber nicht eindeutig geklärt ist. Der Mechanismus unterscheidet sich von der entzündungshemmenden Wirkung der Kortikosteroide, die weder abgesetzt noch in der Dosierung verringert werden sollten, wenn Salmeterol verschrieben wird.

Salmeterol wurde im Zusammenhang mit der Behandlung der COPD untersucht und verbessert nachweislich die Symptome, die Lungenfunktion und die Lebensqualität.

### Klinische Prüfungen bei Patienten mit Asthma bronchiale

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

SMART war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Studie in den USA über 28 Wochen, welche 13176 Patienten auf Salmeterol (50 mcg zweimal täglich) und 13179 Patienten auf Placebo - zusätzlich zu der üblichen Asthmatherapie des Patienten - randomisierte. In die Studie aufgenommen wurden Patienten ab 12 Jahren, mit Asthma und unter gegenwärtiger Asthmamedikation (aber keine langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten). Eine Verwendung inhalativer Kortikosteroide bei Studieneintritt wurde vermerkt, war aber in der Studie nicht erforderlich. Der primäre Endpunkt in SMART war die kombinierte Anzahl atemwegsbezogener Todesfälle und atemwegsbezogener lebensbedrohlicher Vorfälle.

Erkenntnisse aus SMART: primärer Endpunkt

Patientengruppe	Anzahl der primären Endpunkt-Vorfälle/Anzahl der Patienten		Relatives Risiko (95% Konfidenzintervalle)
	Salmeterol	Placebo	
Alle Patienten	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
Patienten unter Verwendung inhalativer Steroide	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
Afroamerikanische Patienten	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>



(Das fett gekennzeichnete Risiko ist statistisch signifikant auf dem 95%-Niveau.)

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 Verwendung inhalativer Steroide	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)	
Patienten ohne Verwendung inhalativer Steroide	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2.39 (1.10, 5.22)</b>	
<b>Asthma-bezogener Todesfall</b>				
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 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.

### Klinische Prüfungen bei Patienten mit COPD

TORCH war eine über 3 Jahre durchgeführte Studie zur Bewertung der Auswirkung der Behandlung mit Seretide Diskus 50/500 Mikrogramm 2x tgl., Salmeterol Diskus 50 Mikrogramm 2x tgl., Fluticasonpropionat (FP) Diskus 500 Mikrogramm 2x tgl. oder Placebo auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit COPD. Patienten mit COPD, mit FEV<sub>1</sub> <60% des Normwertes (präbronchodilatatorisch) bei Studienbeginn, wurden auf doppelblinde Medikation randomisiert. 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. Der Überlebensstatus nach 3 Jahren wurde bei allen Patienten, ungeachtet einer Absetzung der Studienmedikation, erhoben. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Gesamtmortalität nach 3 Jahren im Vergleich von Seretide mit Placebo.

	<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%)
Hazard Ratio gegenüber Placebo (CIs) p Wert	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>

Hazard Ratio gegenüber Einzelkomponenten (CIs) p Wert	50/500	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
--	--------	-----	--------------------------------	--------------------------------	-----

1. Nicht signifikanter P Wert nach Adjustierung für 2 Zwischenanalysen des Vergleichs der primären Wirksamkeit aus einer Log-Rank Analyse, nach Raucherstatus stratifiziert

Mit Seretide behandelte Patienten zeigten im Verlauf von 3 Jahren einen Trend zu verbesserten Überlebensraten im Vergleich zur Placebo-Gruppe, ohne jedoch das statistische Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  zu erreichen.

Der Prozentsatz der Patienten, die innerhalb von 3 Jahren an COPD-bedingten Ursachen verstorben sind, betrug 6,0% unter Placebo, 6,1% unter Salmeterol, 6,9% unter FP und 4,7% unter Seretide.

Die durchschnittliche Zahl mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen pro Jahr wurde mit Seretide im Vergleich zur Therapie mit Salmeterol, FP und Placebo signifikant reduziert (mittlere Rate in der Seretide-Gruppe 0,85, verglichen mit 0,97 in der Salmeterol-Gruppe, 0,93 in der FP-Gruppe sowie 1,13 in der Placebo-Gruppe). Dies bedeutet eine Reduktion der Rate mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen um 25% (95% CI: 19% bis 31%;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Placebo, 12% im Vergleich zu Salmeterol (95% CI: 5% bis 19%,  $p = 0,002$ ) und 9% im Vergleich zu FP (95% CI: 1% bis 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol und FP bewirkten eine signifikante Reduktion der Exazerbationsraten verglichen mit Placebo um 15% (95% CI: 7% bis 22%;  $p < 0,001$ ) bzw. 18% (95% CI: 11% bis 24%;  $p < 0,001$ ).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen nach St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), verbesserte sich unter allen aktiven Therapien, verglichen mit Placebo. Die durchschnittliche Verbesserung über 3 Jahre betrug unter Seretide -3,1 Einheiten im Vergleich zu Placebo (95% CI: -4,1 bis -2,1;  $p < 0,001$ ), -2,2 Einheiten ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Salmeterol, sowie -1,2 Einheiten ( $p = 0,017$ ) im Vergleich zu FP. Als klinisch relevant gilt eine Senkung um 4 Einheiten.

Die geschätzte 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit, eine als unerwünschte Wirkung berichtete Pneumonie zu erleiden, betrug für Placebo 12,3%, für Salmeterol 13,3%, für FP 18,3% und für Seretide 19,6% (Hazard Ratio für Seretide verglichen mit Placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 bis 2,01,  $p < 0,001$ ). Es gab keinen Anstieg der auf Pneumonien zurückzuführenden Todesfälle; die Anzahl der Todesfälle während der Therapie, die primär auf Pneumonie zurückgeführt wurden, betrug 7 für Placebo, 9 für Salmeterol, 13 für FP und 8 für Seretide. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit einer Knochenfraktur (5,1% Placebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% FP und 6,3% Seretide; Hazard Ratio Seretide verglichen mit Placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 bis 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Salmeterol wirkt lokal in den Atemwegen. Daher ist die therapeutische Wirkung nicht am Plasmaspiegel erkennbar. Zudem sind nur begrenzt Daten zur Pharmakokinetik von Salmeterol verfügbar. Der Grund liegt darin, dass es technisch schwierig ist, den aktiven Wirkstoff im Plasma zu bestimmen, da nach der inhalativen Gabe von therapeutischen Dosen nur eine sehr niedrige Plasmakonzentration (etwa 200 pg/ml oder weniger) erreicht wird.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das einzige Ergebnis bei Tierversuchen, das für die klinische Anwendung relevant ist, betrifft Wirkungen im Zusammenhang mit übersteigerter pharmakologischer Aktivität.

Bei Versuchen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Salmeterolxinafoat zeigten sich keine Wirkungen bei Ratten. Bei Kaninchen traten bei einer hohen Exposition (etwa dem 20-fachen der empfohlenen maximalen Tagesdosis beim Menschen anhand von Vergleichen der AUC) die bei

Beta<sub>2</sub>-Agonisten üblichen embryo-fötalen Toxizitäten auf (Gaumenspalte, vorzeitiges Öffnen der Augen, Verschmelzen der Brustbeinsegmente und verringerte Knochenbildungsrate bei den Schädelknochen der Stirn).

Die Ergebnisse einer Reihe von standardmäßigen Genotoxizitätsstudien zu Salmeterol waren negativ.

Das FCKW-freie Treibmittel Norfluran zeigte bei einer großen Bandbreite von Tierspezies, die im Mittel täglich über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren ausgesetzt waren, bei sehr hohen Dampfkonzentrationen, die erheblich höher waren als die bei Patienten zu erwartenden, nachweislich keine toxischen Wirkungen, darunter auch keine Wirkungen auf die Reproduktionsleistung oder die embryo-fötale Entwicklung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Norfluran (HFA 134a), ein Hydrofluoralkan als Treibmittel (FCKW-frei)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Die Schutzkappe durch festen Druck zurück auf das Mundrohr setzen bis sie in ihrer Position einrastet.

Nicht über 30 °C lagern.

Druckgasbehälter. Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen. Nicht durchbohren, gewaltsam öffnen oder verbrennen, auch wenn der Behälter leer zu sein scheint.

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

Die Suspension befindet sich in einem innen lackierten, aus einer Aluminiumlegierung bestehenden, mit einem Dosierventil verschlossenen Druckbehälter mit einem Fassungsvermögen von 8 ml. Der Behälter ist in ein Kunststoffgehäuse eingesetzt, das mit einem Mundrohr für die Zerstäubung und einer Schutzkappe ausgestattet ist. Ein Druckbehälter enthält 120 Sprühstöße.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-26720

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

Datum der Erteilung der Zulassung 13. Oktober 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 27. Oktober 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

07/2014

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig