

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Serevent Diskus 50 mikrograma/dozi, prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka doza sadrži 50 mikrograma salmeterola u obliku salmeterolksinafoata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka isporučena doza sadrži do 12,5 mg laktoze hidrata (sadrži mliječne proteine) u jednoj dozi

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani.

60 doza praška inhalata nalazi se u aluminijskoj blister traci namotanoj u plastičnom kućištu inhalatora Diskus koji služi za primjenu lijeka. Potiskom plastičnog aktivatora iz blistera se oslobodi jedna doza lijeka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Serevent Diskus je selektivni β_2 -agonist dugog djelovanja koji se primjenjuje u liječenju reverzibilne opstrukcije dišnih puteva u bolesnika s astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).

Namijenjen je bolesnicima (uključujući i bolesnike s noćnom astmom i astmom uzrokovanom naporom) koji se liječe inhalacijskim kortikosteroidima i kojima je potreban β_2 -agonist dugog djelovanja u skladu s važećim smjernicama liječenja.

Serevent Diskus nije zamjena za inhalacijske ili oralne kortikosteroide koje i dalje treba uzimati u istoj dozi, a ne smanjivati niti ukidati kad se započne liječenje lijekom Serevent Diskus.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Serevent Diskus treba uzimati redovito. Potpuni učinak liječenja postiže se nakon primjene nekoliko doza lijeka.

Doziranje u reverzibilnoj opstrukciji dišnih puteva kao npr. astmi:

Odrasli (uključujući starije): Jedna inhalacija (50 mikrograma salmeterola) dva puta dnevno. Doziranje se prema potrebi može povećati na dvije inhalacije (2 x 50 mikrograma salmeterola) dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 4 godine i starija: Jedna inhalacija (50 mikrograma salmeterola) dva puta dnevno.

Serevent Diskus se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od četiri godine jer ne postoji dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Doziranje kod kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB):

Odrasli (uključujući starije): Jedna inhalacija (50 mikrograma salmeterola) dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija: Ne preporučuje se primjena u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju KOPB.

Posebne skupine bolesnika

Nema potrebe za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Način primjene

Serevent Diskus namijenjen je samo za oralnu inhalaciju.

Diskus treba primjenjivati u stojećem ili sjedećem položaju.

Inhalator se otvara i priprema za primjenu povlačenjem ručice. Nastavak za usta se stavi u usta i obuhvati usnicama. Tada se može udahnuti doza i inhalator zatvoriti.

Možda se neće moći okusiti ili osjetiti prah na jeziku, čak ni kada se Diskus koristi na pravilan način.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar salmeterolksinafoat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pristup liječenju i kontroli astme treba biti postupan.

Serevent se nikako ne smije koristiti (i nije dostatan) kao prva linija terapije za astmu.

Serevent nije zamjena za inhalacijske ili oralne kortikosteroide, on ih nadopunjuje.

Bolesnike s astmom treba upozoriti da ne smiju prekinuti liječenje steroidima te da ga ne smiju smanjiti, a da se prije toga ne savjetuju s liječnikom, čak i onda kada se zbog liječenja lijekom Serevent Diskus osjećaju bolje.

Učestala primjena bronhodilatatora, osobito inhalacijskih β_2 -agonista s kratkotrajnim djelovanjem za otklanjanje akutnih simptoma astme, upozorava na lošu kontrolu astme. U takvim slučajevima, bolesnika treba uputiti da se javi liječniku.

Iako se Serevent može uključiti kao dodatna terapija u slučaju kada inhalacijski kortikosteroidi nisu dostatni za odgovarajuću kontrolu simptoma astme, Serevent se ne bi smio uvoditi u terapiju bolesnicima za vrijeme akutnog teškog napadaja astme ili ako je uočeno značajno pogoršanje astme.

Za vrijeme upotrebe lijeka Serevent mogu se pojaviti ozbiljne nuspojave i napadaji povezani sa astmom. Bolesnike treba uputiti na nastavak terapije, ali i da zatraže medicinsku pomoć ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon uvođenja lijeka Serevent u liječenje.

Iznenadno i progresivno pogoršanje astme može biti opasno po život pa u tom slučaju treba razmotriti je li potrebno uvesti terapiju kortikosteroidima ili povisiti dozu kortikosteroida. U takvim se okolnostima savjetuje da se vršni protok zraka prati iz dana u dan. Za redovito liječenje astme, Serevent treba davati u kombinaciji s inhalacijskim ili oralnim kortikosteroidima. Bronhodilatatori dugog djelovanja ne smiju biti jedini ili osnovni lijek za redovito liječenje astme (vidjeti dio 4.1).

Kada se postigne kontrola simptoma astme, tada se može razmotriti mogućnost postupnog smanjenja doze lijeka Serevent. Važna je redovita kontrola bolesnika tijekom postupnog snižavanja doze lijeka. Treba primjenjivati najnižu djelotvornu dozu lijeka Serevent.

Parodoksalni bronhospazam

Kao i prilikom primjene drugih inhalacijskih lijekova, može se pojaviti paradoksalni bronhospazam s naglim porastom piskanja i padom vršnog ekspiracijskog protoka (eng. *peak expiratory flow rate*, PEFr). U takvim slučajevima mora se odmah primijeniti brzo djelujući inhalacijski bronhodilatator. Liječenje lijekom Serevent mora se odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika te ako je potrebno, započeti liječenje drugim lijekom (vidjeti dio 4.8).

Zabilježene su farmakološke nuspojave pri liječenju β_2 -agonistima poput tremora, subjektivnih palpitacija i glavobolje, ali većinom su prolazne i smanjuju se s redovitom terapijom (vidjeti dio 4.8).

Učinak na krvožilni sustav

Pri primjeni svih simpatomimetičkih lijekova mogu se ponekad uočiti kardiovaskularne nuspojave poput povišenog sistoličkog krvnog tlaka i ubrzanog ritma srca, osobito pri dozama višim od terapijskih. Stoga je salmeterol potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolesti.

Tireotoksikoza

Serevent je potrebno s oprezom davati bolesnicima s tireotoksikozom.

Razine glukoze u krvi

Vrlo rijetko zabilježene su povišene razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8.), što treba uzeti u obzir prilikom propisivanja ovog lijeka dijabetičkim bolesnicima.

Hipokalemija

Liječenje β_2 -agonistima može uzrokovati izrazitu hipokalijemiju. Osobit oprez preporučuje se kod akutne teške astme, jer taj učinak može biti potenciran hipoksijom ili pak nastati zbog dodatnog liječenja derivatima ksantina, steroidima i diureticima. U takvim se slučajevima mora nadzirati razina kalija u serumu.

Nuspojave povezane s dišnim sustavom

Rezultati velikog kliničkog ispitivanja (Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi - SMART) su pokazali veću incidenciju nuspojava povezanih s astmom (nastup ozbiljnih respiratornih događaja ili smrti, naročito u afroamerikanaca) kod bolesnika koji su uzimali salmeterol u odnosu na one koji su uzimali placebo (vidjeti dio 5.1). Nije poznato je li to posljedica farmakogenetskih ili drugih čimbenika. Stoga bolesnicima afričkog ili afro-karipskog podrijetla treba napomenuti da nastave liječenje, ali da potraže savjet liječnika ako se simptomi astme ne ublaže ili se pogoršaju tijekom liječenja lijekom Serevent.

Ketokonazol

Istodobno uzimanje sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećanja incidencije sistemskih učinaka (npr. produljenje QTc intervala i palpitacije). Stoga se mora izbjeći istodobno liječenje s ketokonazolom ili drugim inhibitorima CYP3A4 osim ako klinička korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

Tehnika primjene inhalatora

Bolesnike treba podučiti pravilnoj primjeni lijeka i provjeriti njihovu tehniku, kako bi bili sigurni da lijek stiže do ciljanih područja u plućima.

Pomoćne tvari

Serevent Diskus sadrži do 12,5 mg laktoze hidrata po dozi. Ova količina u pravilu ne uzrokuje poteškoće u osoba koje ne podnose laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

β -adrenergički lijekovi mogu smanjiti ili inhibirati učinak salmeterola.

Treba izbjegavati primjenu neselektivnih i selektivnih β -blokatora, osim u slučajevima kada postoje vrlo ozbiljni razlozi za njihovu primjenu.

Liječenje β_2 -agonistima može uzrokovati izrazitu hipokalijemiju. Osobit oprez preporučuje se kod akutne teške astme, s obzirom da taj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroida i diuretika.

Snažni inhibitori CYP3A4

Istodobno uzimaje ketokonazola (400 mg oralno jednom dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 7 dana rezultiralo je značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu u plazmi (C_{max} je povećan 1,4 puta, a AUC 15 puta). To može dovesti do povećanja incidencije ostalih sistemskih učinaka terapije salmeterolom (npr. produljenja QTc intervala i palpitacija) u usporedbi s pojedinačnom terapijom salmeterolom ili ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu uočeni klinički značajni učinci na krvni tlak, srčani ritam, razinu glukoze i kalija u krvi. Istodobna primjena s katekonazolom ne povećava poluvrijeme eliminacije salmeterola niti povećava akumulaciju salmeterola sa ponavljanjem doza.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu s ketokonazolom osim ako korist nije veća od potencijalnog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom. Vjerojatno postoji i sličan rizik od interakcije s ostalim snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, telitromicinom, ritonavirovom).

Umjereni inhibitori CYP3A4

Istodobno uzimaje eritromicina (500 mg oralno tri puta dnevno) i salmeterola (50 mikrograma inhaliranog dva puta dnevno) u 15 zdravih osoba tijekom 6 dana rezultiralo je malim, ali ne statistički značajnim povećanjem izloženosti salmeterolu (C_{max} je povećan 1,4 puta, a AUC za 1,2 puta). Istodobno uzimanje eritromicina nije povezano sa bilo kojom ozbiljnom nuspojavom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) ukazuju da salmeterol ne uzrokuje malformacije ili da nema toksični učinak na fetus/novorodjenče.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost sa iznimkom nekih štetnih učinaka na fetus kod vrlo visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu salmeterola u trudnoći.

Dojenje

Dostupni farmakološki/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se salmeterol izlučuje u majčino mlijeko. Rizik za dojenče se ne može isključiti.

Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja lijekom Serevent uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne postoje ispitivanja o utjecaju lijeka Serevent na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti pojave. Učestalost pojave je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10,000$), uključujući izolirana izvješća. Česte i manje česte nuspojave prikupljene su iz kliničkih ispitivanja. Učestalost nuspojava u skupini koja je koristila placebo nije uzeta u obzir. Vrlo rijetke nuspojave prikupljene su na temelju spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost pojave procijenjena je pri standardnoj dozi od 50 mikrograma dva puta dnevno. Prema potrebi uzete su u obzir i doze više od 100 mikrograma dva puta dnevno.

| Organski sustav | Nuspojava | Učestalost |
|--|--|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama: osip (svrbež i crvenilo) anafilaktičke reakcije uključujući edem i angioedem, bronhospazam i anafilaktički šok | manje često vrlo rijetko |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | hipokalemija hiperglikemija | rijetko vrlo rijetko |
| Psihijatrijski poremećaji | nervoza nesanica | manje često rijetko |
| Poremećaji živčanog sustava | glavobolja (vidjeti dio 4.4) tremor (vidjeti dio 4.4) omaglica | često često rijetko |
| Srčani poremećaji | palpitacije (vidjeti dio 4.4) tahikardija srčane aritmije (uključujući fibrilaciju atriya, supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole). | često manje često vrlo rijetko |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | iritacija orofarinksa paradoksalni bronhospazam (vidjeti dio 4.4) | vrlo rijetko vrlo rijetko |
| Poremećaji probavnog sustava | mučnina | vrlo rijetko |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | grčevi u mišićima bolovi u zglobovima | često vrlo rijetko |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | nespecifični bolovi u prsima | vrlo rijetko |

Prijavljene su farmakološke nuspojave liječenja β_2 -agonistima poput tremora, palpitacija i glavobolje koji su obično prolaznog karaktera i smanjuju se uz redovitu primjenu lijeka. Tremor i tahikardija se pojavljuju češće kada se primjenjuju doze više od 50 mikrograma dva puta dnevno. Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Klinički simptomi i znakovi predoziranja salmeterolom su tipični za prekomjernu stimulaciju β_2 -adrenergičkih receptora i uključuju omaglicu, povišenje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolju i tahikardiju. Dodatno, može nastupiti hipokalijemija, te je stoga potrebno kontrolirati razinu kalija u serumu i razmotriti nadomještnje kalija.

Liječenje

U slučaju predoziranja, bolesniku treba pružiti potporno liječenje uz odgovarajući nadzor, ako je potrebno. Daljnje postupanje treba biti u skladu s kliničkim indikacijama ili u skladu s preporukama Nacionalnog centra za trovanja, ako postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva; selektivni agonisti β_2 -adrenergičkih receptora, ATK oznaka: R03AC12.

Mehanizam djelovanja

Salmeterol je selektivni dugodjelujući agonist β_2 -adrenoreceptora (12 sati) koji se svojim dugim postraničnim lancem veže na odgovarajuće mjesto β_2 -receptora.

Farmakološke osobitosti salmeterola omogućuju učinkovitiju zaštitu protiv bronhokonstrikcije inducirane histaminom i produljuju trajanje bronhodilatacije oko 12 sati u odnosu na preporučene doze konvencionalnih kratkodjelujućih β_2 -agonista.

Testovi *in vitro* pokazuju da salmeterol u plućima čovjeka snažno i dugotrajno sprječava oslobađanje medijatora koje proizvode mastociti, kao što su histamin, leukotrijeni i prostanglandin D₂. U ljudi, salmeterol sprječava ranu i odgođenu reakciju na udahnuti alergen. Inhibicija odgođene reakcije traje 30 sati nakon primjene pojedinačne doze lijeka kada bronhodilatirajući učinak više nije prisutan. Već nakon jednokratne primjene, salmeterol smanjuje hiperreaktivnost bronha.

Te osobine pokazuju da Serevent Diskus mijenja upalnu reakciju u plućima, ali puni klinički učinak nije još potpuno jasan. Taj se mehanizam razlikuje od protuupalnog učinka kortikosteroida, čiju primjenu ne treba ukinuti uvođenjem salmeterola.

Salmeterol se proučavao u liječenju simptoma koji se pojavljaju u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti. Pokazalo se da Serevent Diskus ublažava simptome te poboljšava plućnu funkciju i kvalitetu života. Salmeterol djeluje kao agonist β_2 -adrenoreceptora na reverzibilnu komponentu bolesti. Primijećeno je *in vitro* da salmeterol povećava ciliarnu aktivnost bronhalnog epitela i smanjuje ciliotoksični učinak toksina Pseudomonasa na bronhalni epitel u bolesnika s cističnom fibrozom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja u astmi

Multicentrično ispitivanje salmeterola u astmi (SMART, prema engl. *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*)

SMART je bilo multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama u trajanju od 28 tjedana, provedeno u SAD, u kojem je 13176 bolesnika randomizirano da uz svoju dotadašnju terapiju uzima salmeterol (50 mikrograma dva puta dnevno), a 13179 bolesnika da uz svoju dotadašnju terapiju dobiva placebo. Uključivani su bolesnici u dobi ≥ 12 godina, koji su bolovali od astme i liječili se nekim lijekom za astmu (ali ne dugodjelujućim β_2 -agonistom). Zabilježena je početna uporaba inhalacijskog kortikosteroida na početku ispitivanja, ali se nije tražila njihova primjena u ispitivanju. Primarni ishod u ispitivanju SMART bila je kombinacija broja smrtnih slučajeva zbog respiratornog događaja i broja životno ugrožavajućih respiratornih događaja.

Ključni nalazi iz ispitivanja SMART: primarna mjera ishoda

| Skupina bolesnika | Broj događaja primarne mjere ishoda / broj bolesnika | | Relativni rizik (95% CI) |
|----------------------------------|--|---------------|---------------------------|
| | salmeterol | placebo | |
| Svi bolesnici | 50/13176 | 36/13179 | 1,40 (0,91; 2,14) |
| Bolesnici liječeni IKS | 23/6127 | 19/6138 | 1,21 (0,66; 2,23) |
| Bolesnici koji nisu liječeni IKS | 27/7049 | 17/7041 | 1,60 (0,87; 2,93) |
| Pripadnici crne rase | 20/2336 | 5/2319 | 4,10 (1,54; 10,90) |

(Rizik otisnut masnim znamenkama je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95%)

Ključni nalazi iz ispitivanja SMART prema uporabi inhalacijskih steroida na početku ispitivanja: sekundarne mjere ishoda

| | Broj događaja sekundarnih mjera ishoda/ broj bolesnika | | Relativni rizik (95% CI) |
|--|--|---------------|--------------------------|
| | salmeterol | placebo | |
| Smrt zbog respiratornog događaja | | | |
| Bolesnici liječeni IKS | 10/6127 | 5/6138 | 2,01 (0,69; 5,86) |
| Bolesnici koji nisu liječeni IKS | 14/7049 | 6/7041 | 2,28 (0,88; 5,94) |
| Kombinacija smrti ili životno ugrožavajućeg događaja zbog astme | | | |
| Bolesnici liječeni IKS | 16/6127 | 13/6138 | 1,24 (0,60; 2,58) |
| Bolesnici koji nisu liječeni IKS | 21/7049 | 9/7041 | 2,39 (1,10; 5,22) |
| Smrt zbog astme | | | |
| Bolesnici liječeni IKS | 4/6127 | 3/6138 | 1,35 (0,30; 6,04) |
| Bolesnici koji nisu liječeni IKS | 9/7049 | 0/7041 | * |

(* = nije se moglo izračunati jer u skupini koja je primala placebo nije bilo tih događaja. Rizik otisnut masnim znamenkama je statistički značajan pri intervalu pouzdanosti od 95%. Sekundarni ishodi u gornjoj tablici postigli su statističku značajnost u cijeloj populaciji.). Sekundarni ishodi: kombinacija smrti ili životno ugrožavajućeg događaja zbog bilo kojeg uzroka, smrti zbog bilo

kojeg uzroka i hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka nisu postigle statističku značajnost u cijeloj populaciji.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u KOPB-u

Ispitivanje TORCH

TORCH je bilo trogodišnje ispitivanje koje je procjenjivalo učinak liječenja lijekom Seretide Diskus 50/500 mikrograma dva puta dnevno, lijekom Serevent Diskus (salmeterol) 50mikrograma dva puta dnevno, lijekom Flixotide Diskus (FP) 500 mikrograma dva puta dnevno ili placebo na mortalitet bilo kojeg uzroka u bolesnika s KOPB-om.

Bolesnici s KOPB-om koji su imali početni FEV1 <60% od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) randomizirani su u jednu od skupina. Ispitivanje je bilo dvostruko slijepo. Tijekom ispitivanja bolesnicima je bilo dozvoljeno uzimanje uobičajene terapije za KOPB, s izuzetkom drugih inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih bronhodilatatora i dugotrajnih sistemskih kortikosteroida. Smrtnost nakon 3 godine određena je za sve bolesnike bez obzira jesu li prijevremeno prestali uzimati studijski lijek. Primarni ishod bio je smanjenje mortaliteta zbog bilo kojeg uzroka nakon 3 godine za Seretide u odnosu na placebo.

| | Placebo N = 1524 | Salmeterol 50 N = 1521 | FP 500 N = 1534 | Seretide 50/500 N = 1533 |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| Mortalitet bilo kojeg uzroka nakon 3 godine | | | | |
| Broj smrti (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Omjer rizika vs Placebo (CIs) p-vrijednost | 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 |
| Omjer rizika Seretide 50/500 vs drugi ispitivani lijekovi (CIs) p-vrijednost | N/A | 0,932 (0,77, 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64, 0,93) 0,007 | N/A |

¹ p-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe u dvije međuanalize usporedbe primarnog ishoda iz log-rank testa stratificiranog prema pušačkom statusu

Zabilježen je trend prema poboljšanom preživljavanju u bolesnika liječenih lijekom Seretide u usporedbi s placeboom tijekom 3 godine, ali on nije postigao razinu statističke značajnosti $p \leq 0,05$.

Postotak bolesnika koji su umrli tijekom 3 godine zbog uzroka povezanih s KOPB-om iznosi 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za FP i 4,7% za Seretide.

Prosječan godišnji broj umjerenih i teških egzacerbacija značajno je smanjen sa lijekom Seretide u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP i placeboom (prosječna stopa u skupini liječenoj lijekom Seretide bila je 0,85 u usporedbi s 0,97 u skupini liječenoj salmeterolom, 0,93 u skupini koja je primala FP i 1,13 u skupini koja je primala placebo). To se prevodi u smanjenje stope umjerenih do teških egzacerbacija od 25% (95% CI: 19% do 31%; $p < 0,001$) u usporedbi s

placebom, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%, $p=0,002$) i 9% u usporedbi s FP (95% CI: 1% do 16%, $p=0,024$). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u usporedbi s placebom: salmeterol za 15% (95% CI: 7% do 22%; $p<0,001$), a FP za 18% (95% CI: 11% do 24%; $p<0,001$).

Kvalita života povezana sa zdravljem, mjerena upitnikom "*St George's Respiratory Questionnaire*" (SGRQ) poboljšala se u svim skupinama koje su primale aktivni lijek u odnosu na placebo. Prosječno poboljšanje nakon 3 godine za Seretide u odnosu na placebo iznosilo je -3,1 boda (95% CI: -4,1 do -2,1; $p<0,001$), u odnosu na salmeterol -2,2 boda ($p<0,001$), a u odnosu na FP -1,2 boda ($p=0,017$). Smanjenje od 4 boda smatra se klinički značajnim.

Procjenjuje se da vjerojatnost da se u 3 godine pneumonija zabilježi kao nuspojava iznosi 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za Seretide (omjer rizika za Seretide u odnosu na placebo: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01, $p<0,001$). Nije bilo porasta broja smrtnih slučajeva zbog pneumonije; broj smrtnih slučajeva tijekom liječenja koji su ocijenjeni kao primarno uzrokovani pneumonijom iznosio je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP te 8 za Seretide. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti fraktura kostiju (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% Seretide; omjer rizika za Seretide u odnosu na placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72, $p=0,248$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Salmeterol djeluje lokalno u plućima. Zbog toga se na osnovi njegove razine u plazmi ne može predvidjeti terapijski učinak. Postoje tehničke teškoće pri odvajanju salmeterola iz plazme zbog njegovih niskih koncentracija (približno 200 pikograma/ml ili manje) koje se postižu nakon inhalacije lijeka. Stoga su dostupni samo ograničeni podaci o farmakokinetici salmeterola. Nakon redovitog doziranja salmeterol ksinafoata, hidroksinafoična kiselina može se pronaći u sistemske cirkulaciji. Ona postiže koncentracije od približno 100 nanograma/ml. Te su koncentracije do 1000 puta manje od onih pronađenih u ispitivanjima toksičnosti. Te koncentracije pri dugotrajnom redovitom doziranju (više od 12 mjeseci) u bolesnika s opstrukcijom dišnih puteva, ne uzrokuju neželjene učinke.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja reprodukcije na životinjama pokazale su neke učinke na fetus karakteristične za β_2 -agoniste kada se primjenjuju u vrlo velikim dozama.

Mnoštvo *in vitro* i *in vivo* ispitivanja na štakorima pokazalo je da salmeterol ksinafoat ne uzrokuje genotoksičnost.

Dugotrajna ispitivanja pokazala su da salmeterol ksinafoat uzrokuje benigne tumore glatkih mišića u mezovariju štakora i u uterusu miša.

Znanstvena literatura i naše vlastite farmakološke studije potvrđuju činjenicu da su ti učinci specifični za određenu vrstu i nemaju značenje pri kliničkoj primjeni lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat (sadrži mliječni protein).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom spremniku radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Serevent Diskus 50 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani je dostupan u sljedećoj veličini pakiranja:

60 doza u aluminijskoj blister traci namotanoj u plastičnom kućištu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Iz Diskusa se snagom udaha oslobodi prašak koji ulazi izravno u pluća. Na Diskusu se nalazi brojač na kojem se vidi broj preostalih doza. Detaljne upute o uporabi Diskusa nalaze se u uputi priloženoj uz lijek.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-128359684

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.1.1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 05.09.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. listopada 2023.