

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Serevent 50 Diskus, inhalatiepoeder 50 microgram/dosis, voorverdeeld

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afzonderlijke dosis Serevent bevat:

50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat). Dit komt overeen met 50 microgram salmeterol per dosis.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als regelmatige symptomatische aanvullende behandeling van reversibele luchtwegobstructie bij patiënten met astma, waaronder patiënten met nachtelijk astma die met inhalatiecorticosteroiden in overeenstemming met de huidige behandelrichtlijnen de astma niet onder controle hebben. Voor de behandeling van chronische obstructieve longziekte (COPD). Ter voorkoming van inspanningsastma.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Serevent Diskus is alleen bestemd voor gebruik per inhalatie.

Serevent Diskus moet regelmatig worden gebruikt. De volledige voordelen van de behandeling worden zichtbaar na verschillende doseringen van het geneesmiddel. Omdat er bijwerkingen geassocieerd worden met overmatige dosering van deze geneesmiddelenklasse, mag de dosering of toedieningsfrequentie alleen worden verhoogd op medisch advies.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

Tweemaal daags een inhalatie van 50 microgram salmeterol.

Astmapatiënten met een ernstiger luchtwegobstructie kunnen baat hebben bij tweemaal daags tot twee inhalaties met 50 microgram salmeterol.

Kinderen van 4 jaar en ouder:

Tweemaal daags een inhalaties van 50 microgram salmeterol.

Kinderen jonger dan 4 jaar:

Serevent Diskus wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan vier jaar aangezien er onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid zijn.

COPD

Volwassenen: Tweemaal daags een inhalatie van 50 microgram salmeterol.

Kinderen: Er is geen relevante indicatie voor gebruik van Serevent Diskus bij kinderen.

Speciale patiëntgroepen:

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met een nierfunctiestoornis aan te passen. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van Serevent bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Gebruik van de Diskus

Door het hendeltje naar achteren te duwen is de Diskus klaar voor gebruik. Het mondstuk moet in de mond geplaatst worden en omsloten worden met de lippen. De dosering kan nu geïnhaald worden, waarna de Diskus kan worden gesloten.

4.3 Contra-indicaties

Serevent Diskus is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor salmeterolxinafoaat of voor de hulpstof (zie rubriek 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapgewijs behandelingsschema, waarbij de respons van de patiënt klinisch en door longfunctietesten gecontroleerd moet worden.

Salmeterol is niet geschikt (en is niet voldoende effectief) voor initiële behandeling van astma. Salmeterol is geen vervanging van orale of inhalatiecorticosteroiden. Het gebruik van salmeterol is een aanvulling hierop. De patiënt moet worden gewaarschuwd niet te stoppen met de steroïdenbehandeling en deze niet te verminderen zonder medisch advies, zelfs als hij/zij zich beter voelt door de behandeling met salmeterol.

Salmeterol mag niet worden gebruikt voor het behandelen van acute astmasymptomen, waarvoor een snelle en kortwerkende inhalatiebronchusverwijder is vereist. De patiënt moet worden geadviseerd het geneesmiddel dat wordt gebruikt voor verlichting van acute astmasymptomen te allen tijde bij zich te hebben.

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders om de symptomen van astma te verminderen, duidt op een verslechtering van de controle over de astma. De patiënt moet worden geïnstrueerd medisch advies te vragen als de behandeling met kortwerkende bronchusverwijders minder effectief wordt of als er meer inhalaties nodig zijn dan gewoonlijk. In dit geval moet de patiënt worden beoordeeld en moet een sterkere anti-inflammatoire behandeling (bijv. hogere doseringen inhalatiecorticosteroiden of een kuur van orale corticosteroiden) worden overwogen. Ernstige exacerbaties van astma moeten worden behandeld op de gebruikelijke manier.

Hoewel Serevent in de behandeling kan worden toegevoegd, als corticosteroiden per inhalatie onvoldoende controle van astmasymptomen geven, moet de behandeling van patiënten niet met Serevent worden begonnen tijdens een acute ernstige exacerbatie van astma of als er sprake is van een significant verslechterend of acuut achteruitgaande astma.

Tijdens behandeling met Serevent kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen voorkomen. De patiënt moet worden verzocht met de medicatie door te gaan en voor medisch advies een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle kunnen worden gebracht of erger worden nadat met Serevent werd gestart.

Plotselinge en progressieve verslechtering van de astma kan levensbedreigend zijn en de patiënt moet met spoed medisch worden beoordeeld. Een behandeling met een hogere dosis corticosteroïd moet worden overwogen. Onder deze omstandigheden is het dagelijks controleren van de peakflow raadzaam. Als onderhoudsbehandeling van astma moet Serevent worden toegediend in combinatie met inhalatie- of orale corticosteroïden. Langwerkende luchtwegverwijders mogen niet de enige of belangrijkste behandeling zijn bij de onderhoudsbehandeling van astma (zie rubriek 4.1).

Als astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis Serevent geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De laagst werkzame dosis van Serevent moet worden gebruikt.

Serevent moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose.

Verhoogde bloedglucosespiegels (zie rubriek 4.8) zijn in zeer zeldzame gevallen waargenomen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven aan patiënten met diabetes mellitus in hun medische voorgeschiedenis.

Cardiovasculaire effecten, zoals toegenomen systolische bloeddruk en hartfrequentie worden in zeldzame gevallen waargenomen bij alle sympathicomimetische geneesmiddelen, vooral bij hogere dan therapeutische doseringen. Daarom moet Serevent met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van behandeling met bèta-2-agonisten. Uiterste voorzichtigheid is raadzaam bij acuut ernstige astma omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie en door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica. De serumkaliumspiegels moeten in dergelijke situaties in de gaten worden gehouden.

Resultaten van een grote klinische studie (de Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) wezen erop dat het risico op ernstige luchtweg gerelateerde problemen of overlijden bij Afro-Amerikaanse patiënten groter is met salmeterol dan met placebo (zie rubriek 5.1). Het is onbekend of dit te wijten is aan farmacogenetische factoren of andere oorzaken. Patiënten met negroïd-Afrikaanse of Afro-Caribische voorouders moet daarom worden verzocht door te gaan met de medicatie en voor medisch advies een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle blijven of erger worden tijdens het gebruik van Serevent.

Gelijktijdig gebruik van systemisch ketoconazol verhoogt de systemische blootstelling aan salmeterol significant. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van systemische effecten (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden, tenzij de voordelen van de salmeterolbehandeling opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico van systemische bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

De patiënt moet worden geïnformeerd over het gebruik van de Diskus en zijn/haar techniek moet worden gecontroleerd om optimale aflevering van het geneesmiddel in de longen te garanderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of neutraliseren. Zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers dienen te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken.

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van behandeling met bèta-2--agonisten. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij acuut ernstig astma, omdat dit effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 milligram oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen gedurende zeven dagen, resulteerde in een significante toename in plasma-salmeterolblootstelling (1,4-voudige C_{max} en 15-voudige AUC). Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van andere systemische effecten van salmeterolbehandeling (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met alleen een salmeterol- of ketoconazolbehandeling (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten op de bloeddruk, hartfrequentie, bloedglucose- en bloedkaliumgehalten werden niet waargenomen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol verhoogde de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol niet en verhoogde de accumulatie van salmeterol bij herhaalde dosering ook niet.

De gelijktijdige toediening van ketoconazol moet vermeden te worden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische bijwerkingen van de salmeterolbehandeling. Er is waarschijnlijk een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, telithromycine, ritonavir).

Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erythromycine (500 milligram oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen gedurende zes dagen, resulteerde in een kleine maar niet-significante toename in salmeterolblootstelling (1,4-voudige C_{max} en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erythromycine is niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn beperkte gegevens (minder dan 300 uitkomsten van zwangerschappen) over het gebruik van salmeterol bij zwangere vrouwen.

Onderzoek bij dieren heeft geen aanwijzing gegeven van direct of indirect schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit met uitzondering van enige schadelijke effecten op de foetus, bewezen bij zeer hoge doseringen (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel is het aan te bevelen om het gebruik van Serevent tijdens de zwangerschap te vermijden.

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van salmeterol in de moedermelk aangetoond. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Een beslissing om de borstvoeding te discontinueren of om de therapie met Serevent te discontinueren of om hiervan af te zien, moet genomen worden na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden

($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), inclusief geïsoleerde meldingen. Vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld aan de hand van gegevens van klinische trials. De incidentie bij placebo werd buiten beschouwing gelaten. Zeer zelden voorkomende bijwerkingen worden over het algemeen vastgesteld aan de hand van spontane postmarketing gegevens.

De volgende frequenties zijn schattingen bij de standaarddosering van tweemaal daags 50 microgram. Frequenties bij de hogere dosering van tweemaal daags 100 microgram werden waar van toepassing ook in aanmerking genomen.

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Bijwerking</i>	<i>Frequentie</i>
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:	
	Huiduitslag (jeuk en roodheid)	Soms
	Anafylactische reacties, waaronder oedeem en angio-oedeem, bronchospasmen en anafylactische shock	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Zelden
	Hyperglykemie	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Nervositeit	Soms
	Slapeloosheid	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Tremor Duizeligheid	Vaak Zelden
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Vaak
	Tachycardie	Soms
	Hartritmestoornissen (waaronder atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale irritatie	Zeer zelden
	Paradoxe bronchospasmen	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Spierkrampen	Vaak
	Artralgie	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet-specifieke pijn op de borst	Zeer zelden

De farmacologische bijwerkingen van behandeling met bèta-2-agonisten, zoals tremor, hoofdpijn en hartkloppingen, zijn gemeld, maar deze zijn meestal van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling. Tremor en tachycardie komen vaker voor als de doseringen hoger zijn dan tweemaal daags 50 microgram.

Net als met andere inhalatiebehandelingen kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met een onmiddellijk toenemende piepende ademhaling en een daling van peak expiratory flow rate (PEFR) na toediening. Deze toestand moet onmiddellijk worden behandeld met een snelwerkende inhalatie luchtwegverwijder. Het gebruik van Serevent Diskus moet onmiddellijk worden beëindigd, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden toegepast (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De tekenen en symptomen van een salmeterol overdosis zijn duizeligheid, toenames in de systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. De geprefereerde antidota zijn cardioselectieve bètablokkers, die met de uiterste voorzichtigheid moeten worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen.

Daarnaast kan hypokaliëmie optreden en daarom moeten de serumkaliumspiegels regelmatig worden gecontroleerd. Het aanvullen van kalium moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve β_2 -adrenoreceptoragonisten

ATC-code: R03AC12

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) bèta-2-adrenoreceptoragonist met een lange zijketen die zich bindt aan de exo-site van de receptor.

Deze farmacologische eigenschappen van salmeterol bieden een effectievere bescherming tegen luchtwegvernauwing veroorzaakt door histamine en ze produceren een langere periode van luchtwegverwijdering (die ongeveer 12 uur duurt) dan de aanbevolen doseringen traditionele kortwerkende beta-2-agonisten. Bij mensen remt salmeterol de vroege- en late-fasereactie op geïnhaled allergeen; de laatstgenoemde houdt gedurende 30 uur na één dosering aan als het luchtwegverwijderend effect niet langer merkbaar is. Eén enkele dosering salmeterol verzwakt de bronchiale hyperresponsiviteit. Deze eigenschappen geven aan, dat salmeterol een extra niet-luchtwegverwijderende werking heeft, echter de volledige klinische significantie is nog niet geheel duidelijk. Het mechanisme verschilt van het anti-inflammatoire effect van corticosteroiden, waardoor de behandeling hiermee niet moet worden beëindigd of verlaagd als salmeterol wordt voorgeschreven.

Salmeterol is onderzocht voor de behandeling van aandoeningen die worden geassocieerd met COPD en er is aangetoond dat het de symptomen, longfunctie en kwaliteit van leven verbetert.

Klinische studies met Serevent bij astma

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART was een multi-centre, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle onderzoeksgroepen, met een studieduur van 28 weken, die in de VS werd uitgevoerd. Ter aanvulling op de gebruikelijke astmamedicatie werden 13.176 patiënten gerandomiseerd voor salmeterol (tweemaal daags 50 microgram) en 13.179 voor placebo. Patiënten met astma werden in de studie opgenomen als ze 12 jaar of ouder waren, en astmamedicatie gebruikten (behalve LABA). De basale waarde voor inhalatiecorticosteroiden- (ICS) gebruik aan het begin van de studie werd genoteerd, echter dit was gedurende de studie niet vereist. Het primaire eindpunt in SMART was het aantal patiënten dat overleed aan luchtweg gerelateerde problemen gecombineerd met het aantal patiënten met luchtweg gerelateerde levensbedreigende ervaringen.

De voornaamste resultaten van SMART: het primaire eindpunt

Patiëntengroep	Aantal primaire eindpunt-gebeurtenissen/aantal patiënten		Relatief Risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91, 2,14)
Patiënten met steroïden per inhalatie	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)
Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)
Afrikaans-Amerikaanse patiënten	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54, 10,90)

(Risico is vet afgedrukt bij statistische significantie op 95% betrouwbaarheidsniveau)

De voornaamste resultaten van SMART: basale waarde voor het gebruik van steroïd per inhalatie: secundaire eindpunten

	Aantal secundaire eindpunt-gebeurtenissen/aantal patiënten		Relatief Risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Luchtweggerelateerde overlijdens			
Patiënten met steroïden per inhalatie	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
Astma-gerelateerde overlijdens of patiënten met levensbedreigende ervaringen			
Patiënten met steroïden per inhalatie	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10, 5,22)
Astma-gerelateerde overlijdens			
Patiënten met steroïden per inhalatie	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten	9/7.049	0/7.041	*

(* = kon niet worden berekend vanwege geen gebeurtenissen in de placebogroep. Risico is vet afgedrukt bij statistische significantie op 95% niveau. De secundaire eindpunten in bovenstaande tabel waren statistisch significant bij analyse van de gehele populatie). De gecombineerde secundaire eindpunten van overlijden ongeacht de oorzaak, of levensbedreigende ervaringen, overlijden ongeacht de oorzaak of ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak bereikte geen statistische significantie bij analyse in de gehele populatie.

Klinische studies met Serevent bij COPD**TORCH-studie**

TORCH was een drie jaar durende studie om het effect te meten van een behandeling met Seretide Diskus 50/500 microgram tweemaal daags, salmeterol Diskus 50 microgram daags, 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) Diskus tweemaal daags of placebo op totale mortaliteit bij COPD-patiënten. COPD -patiënten met een FEV₁ basaalwaarde < 60% van de voorspelde normale longfunctie (vóór het gebruik van een luchtwegverwijder), werden gerandomiseerd voor dubbelblinde medicatie. Gedurende de

studie was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere corticosteroïden per inhalatie, langwerkende bronchusverwijders en langdurig toegediende systemische corticosteroïden. Overleving na drie jaar werd bepaald voor alle patiënten ongeacht het stoppen van de studiemedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na drie jaar voor Seretide vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Seretide 50/500 N = 1.533
Totale mortaliteit na drie jaar				
Aantal overlijdens (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico vs placebo (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,897 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Relatief risico Seretide 50/500 vs componenten (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	n.v.t.

1. Niet significante p-waarde na correctie voor 2 interim analyses van de primaire effectiviteit vergelijking uit een log-rank analyse gestratificeerd voor rokers

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na drie jaar bij personen die werden behandeld met Seretide; deze trend bereikte echter het statistische significantieniveau $p \leq 0,05$ niet. Het percentage patiënten dat overleed binnen drie jaar door COPD-gerelateerde oorzaken was 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor Seretide.

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matig tot ernstige exacerbaties per jaar met Seretide significant gereduceerd (gemiddelde incidentie in de Seretide groep is 0,85 in vergelijking met 0,97 in de salmeterol-groep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebo-groep). Dit kan worden vertaald naar een 25% reductie in de incidentie van matig tot ernstige exacerbaties (95% BI: 19% - 31%; $p < 0,001$) in vergelijking met placebo, 12% reductie in vergelijking met salmeterol (95% BI: 5% - 19%, $p = 0,002$) en 9% reductie in vergelijking met FP (95% BI: 1% - 16%, $p = 0,024$). Salmeterol en FP reduceerden significant de incidentie van exacerbaties in vergelijking met placebo met respectievelijk 15% (95% BI: 7% - 22%; $p < 0,001$) en 18% (95% BI: 11% - 24%; $p < 0,001$).

In vergelijking met placebo was de gezondheid gerelateerde kwaliteit-van-leven, zoals gemeten met de 'St. George Respiratory Questionnaire' (SGRQ) verbeterd met alle actieve behandelingen. De gemiddelde verbetering gedurende drie jaar voor Seretide vergeleken met placebo was - 3,1 eenheden (95% BI: - 4,1 tot - 2,1; $p < 0,001$); vergeleken met salmeterol was dit -2,2 eenheden ($p < 0,001$) en vergeleken met FP was deze - 1,2 eenheden ($p = 0,017$). Een afname van 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte driejaars voorspelling voor het krijgen van een pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor Seretide (Relatief risico voor Seretide vs placebo: 1,64, 95% BI: 1,33 - 2,01, $p < 0,001$). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden; het aantal doden tijdens behandeling, dat primair aan pneumonie werd toegekend, was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol-groep, 13 voor FP en 8 voor Seretide.

Er was geen significant verschil in de kans op botbreuken (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP, en 6,3% Seretide); Het Relatief Risico voor Seretide vs. placebo: 1,22 (95% BI: 0,87 - 1,72, $p = 0,248$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Salmeterol is lokaal werkzaam in de longen. Plasmaspiegels zijn dus niet gerelateerd aan het therapeutisch effect. Bovendien zijn er slechts beperkte farmacokinetische gegevens over salmeterol beschikbaar vanwege de technische problemen bij het bepalen van de zeer lage (ongeveer 200 picogram/ ml of minder) plasmaspiegels die na een geïnhalerde dosering worden bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige resultaten bij experimentele onderzoeken met dieren met relevantie voor klinisch gebruik waren de effecten geassocieerd met overmatige farmacologische activiteit.

Bij reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken met salmeterolxinafoaat waren er geen effecten bij ratten. Bij konijnen kwam typische bèta-2-agonist embryofetale toxiciteit (gespleten gehemelte, vroegtijdig openen van de oogleden, sternale fusie en een afgenomen ossificatiesnelheid bij de frontale craniale botten) voor bij hoge blootstellingsniveau's (ongeveer 20 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosering bij mensen op basis van de vergelijking van AUC's).

Salmeterolxinafoaat was negatief bij verschillende standaardonderzoeken naar genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose (dat melkeiwitten bevat)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren op een droge plaats.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Serevent Diskus bevat een blisterstrip (een voorgevormde PVC-gecoate basis met afstripbaar aluminium) met 60 afzonderlijk verpakte doses van inhalatiepoedermix van salmeterolxinafoaat en lactose. De strip zit in een speciaal ontworpen plastic inhalatieapparaat (Diskus).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De Diskus bevat een poeder dat via inhalatie in de longen terechtkomt.

Het cijfer op de teller van de Diskus geeft aan hoeveel doses er nog over zijn.

Lees voor gebruik de patiëntenbijsluiter.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland
030-6938100
ninfo@gsk.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Serevent 50 Diskus RVG 18150

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Serevent 50 Diskus: goedgekeurd 17 juli 1996.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.5: 19 juli 2010

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.