

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Serevent Diskus 50 mcg, 50 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber.

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus sisaldab 50 mikrogrammi salmeterooli (72,5 mikrogrammi salmeteroolksinafoati).  
INN. *Salmeterolum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Hingamisteede pöörduva obstruktsiooni täiendav regulaarne sümptomaatiline ravi astmaga (sh õiste astmahoogudega) patsientidel, kellel inhaleeritavate glükokortikoidide kasutamisel vastavalt ravijuhistele ei ole saavutatud piisavat ravivastust.  
Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ravi.  
Füüsilisest koormusest tingitud astma profülaktika.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Serevent'i manustatakse ainult inhalatsiooni teel. Parima võimaliku terapeutilise efekti saavutamiseks tuleb seda ravimit kasutada regulaarselt. Ravimi täielik toime ilmneb pärast mitme annuse manustamist. Kuna selle rühma ravimite üleannustamisel võivad ilmneda kõrvaltoimed, tohib ravimi annust või manustamise sagedust suurendada ainult arsti korraldusel.

Soovitavad annused:

Täiskasvanud: Üks inhalatsioon (50 mikrogrammi salmeterooli) 2 korda päevas.

Hingamisteede raske obstruktsiooni korral ja sümptomite püsides 2 inhalatsiooni (2 x 50 mikrogrammi salmeterooli) 2 korda päevas.

Üle 4-aastastele lastele: Üks inhalatsioon (50 mikrogrammi salmeterooli) 2 korda päevas.

Salmeterooli kasutamist ei soovitata alla 4 aasta vanustele lastele.

Eakal patsiendil või neerupuudulikkusega haigel ei ole vaja annust vähendada. Puuduvad andmed Serevent'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel.

*Diskuse kasutamine*. Diskus sisaldab 60 annust ning tal on indikaator, mis näitab, kui palju on inhalaatoris allesjäänud annuseid (60-0 annust). Annuselugeja viimased 5 numbrit on punast värvi, meenutamaks patsiendile, et inhalaator tuleb välja vahetada uue vastu. Diskusel on kate, mida huuliku vabastamiseks pööratakse. Seejärel inhalaator laetakse hoova vinnastamisega, mis torkab läbi fooliumist läbibistatava kihi ja annus on valmis sissehingamiseks. Huulik pannakse suhu, huuled

suletakse selle ümber ja manustatakse annus. Pärast inhaleerimist pööratakse kate tagasi endisesse asendisse, kaitsmaks huulikut ja valmistamaks seadet ette järgmiseks inhalatsiooniks. Üksikasjaliku kasutusjuhendi leiate pakendi infolehest.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus salmeteroolksinafoaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Salmeteroolravi ei tohi alustada astma raskekujulise ägenemise ajal või kui esineb astmanähtude märgatav süvenemine.

Salmeterooli ei tohi kasutada (ja sellest ei piisa) astma esmavaliku raviks.

Salmeterool ei asenda inhaleeritavaid või suu kaudu manustatavaid glükokortikosteroide. Salmeterooli kasutatakse täiendavalt glükokortikosteroidravile.

Salmeteroolravi ajal võivad tekkida raskekujulised astmaga seotud kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsiente tuleb juhendada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid arsti poole, kui astmanähud ei ole pärast salmeteroolravi alustamist kontrolli all või süvenevad.

Ootamatu ja progresseeruv seisundi halvenemine on potentsiaalselt eluohtlik ning sellises olukorras tuleb kaaluda glükokortikosteroidide annuse suurendamist. Ohustatud patsientidel tuleb iga päev mõõta ekspiratoorset tippvoolu. Astma säilitusravis tuleb salmeterooli kasutada kombinatsioonis inhaleeritavate või suukaudsete glükokortikosteroididega. Pikatoimelisi bronhodilataatoreid ei tohiks kasutada astma säilitusravis monoteraapiana ega baasravina (vt lõik 4.1).

Bronhodilataatorite, eriti lühitoimeliste inhaleeritavate beeta-2-adrenomimeetikumide suurenev vajadus viitab astma kontrolli halvenemisele.

Kui on saavutatud kontroll astmanähtude üle, võib kaaluda salmeterooli annuse järk-järgulist vähendamist. Annuse vähendamise ajal on tähtis patsientide regulaarne jälgimine. Kasutada tuleb salmeterooli väikseimat toimivat annust.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei katkestaks glükokortikosteroidravi ega vähendaks selle annust ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui nad ennast salmeterooli kasutamise ajal paremini tunnevad.

Nagu ka muu inhalatsioonravi korral, võib ilmned paradoksaalne bronhospasm, mis väljendub kohe pärast ravimi inhaleerimist vilistava hingamise süvenemisena. Sellisel juhul tuleb otsekohe lõpetada salmeterooli kasutamine ning manustada mõnda kiire- ja lühitoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel määrata alternatiivne ravi (vt lõik 4.8).

Kirjeldatud on beeta-2-adrenomimeetikumide farmakoloogilisi kõrvaltoimeid, nagu treemor, subjektiivne südamepekslemine ja peavalu, kuid need on mööduvad ja taanduvad regulaarse ravi puhul (vt lõik 4.8).

Kõigi sümpatomimeetikumide (eriti raviannustest suuremate annuste) kasutamisel võivad aeg-ajalt tekkida kardiovaskulaarsed toimed, näiteks süstoolse vererõhu tõus ja südame löögisageduse kiirenemine. Sel põhjusel tuleb olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel salmeterooli kasutada ettevaatusega.

Väga harva on kirjeldatud veresuhkru taseme tõusu (vt lõik 4.8) ning sellega tuleb arvestada ravimi määramisel diabeedi anamneesiga patsientidele.

Türeetoksikoosiga patsientidele tuleb salmeterooli manustada ettevaatlikult.

Kõigi sümpatomimeetikumide suuremate raviannuste kasutamisel võib tekkida seerumi kaaliumisisalduse mööduv langus. Seetõttu peab salmeterooli ettevaatlikult kasutama patsientidel, kellel esineb eelsoodumus seerumi kaaliumisisalduse vähenemiseks.

Andmed suurest kliinilisest uuringust (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART), kus võrreldi tavaravile lisatud salmeterooli ja platseebo ohutust, näitasid astmaga seotud surmajuhtude sagenemist salmeterooli saavate patsientide seas. Sellest uuringust saadud andmed näitasid ka, et mustanahalistel patsientidel võib olla salmeterooli kasutamisel platseeboga võrreldes suurem risk raskekujuliste respiratoorsete kõrvaltoimete või surma tekkeks. Ei ole teada, kas see oli tingitud farmakogeneetilistest või muudest teguritest. Pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume (nagu salmeterool) tuleb määrata koos glükokortikosteroididega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Ravimite koostoimeuuringus täheldati, et süsteemse ketokonasooli samaaegsel kasutamisel suureneb salmeterooli ekspositsioon. See võib põhjustada QTc-intervalli pikenemist. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasooli) manustamisel koos salmeterooliga peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Patsientidele tuleb õpetada pulberinhalaatori õiget kasutamist, et tagada inhaleeritava ravimi optimaalne manustamine kopsudesse.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Beeta-adrenoblokaatorid võivad salmeterooli toimet vähendada või antagoniseerida. Mitteselektiivseid ja selektiivseid beeta-adrenoblokaatoreid tohib kasutada ainult äärmisel vajadusel.

Beeta-2-adrenomimeetikumide kasutamisel võib tekkida potentsiaalselt raskekujuline hüpokaleemia. Eriti ettevaatlik peab olema ägeda raskekujulise astma korral, kuna seda toimet võib tugevdada kaasuv ravi ksantiiniderivaatide, glükokortikosteroidide ja diureetikumidega.

##### Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasooli (400 mg suu kaudu üks kord päevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsiooni teel kaks korda päevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 7 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni olulise ( $C_{max}$  1,4-kordse ja AUC 15-kordse) suurenemiseni plasmas. See võib põhjustada salmeteroolravi teiste süsteemsete toimete (nt QTc intervalli pikenemise ja südamepekslemise) esinemissageduse suurenemist võrreldes ainult salmeterool- või ketokonasoolraviga (vt lõik 4.4).

Ei ole täheldatud kliiniliselt olulist toimet vererõhule, südame löögisagedusele, vere glükoosi- ega kaaliumisisaldusele. Koos ketokonasooliga manustamisel ei suurenenud salmeterooli eliminatsiooni poolväärtusaeg ega suurenenud salmeterooli kuhjumine korduval manustamisel.

Vältida tuleb samaaegset ravi ketokonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab salmeteroolravi süsteemsete kõrvaltoimete potentsiaalselt suurenenud riski. Teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasooli, telitromütsiini, ritonaviiri) puhul esineb tõenäoliselt sarnane koostoimete risk.

##### Möödukad CYP3A4 inhibiitorid

Erütromütsiini (500 mg suu kaudu kolm korda päevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhalatsiooni teel kaks korda päevas) samaaegne manustamine 15 tervele isikule 6 päeva jooksul viis salmeterooli ekspositsiooni vähese, kuid statistiliselt mitteolulise suurenemiseni (1,4 kordne  $C_{max}$  ja 1,2 kordne AUC). Koosmanustamine erütromütsiiniga ei olnud seotud ühegi tõsise kõrvaltoimega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Salmeterooli kasutamise kohta rasedatel on saadud vähe andmeid (vähem kui 300 raseduse kohta).

Loomkatsed ei ole näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele, erandiks mõned kahjulikud toimed lootele väga suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Rasedatel ei ole salmeterooliga adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud. Salmeterooli toime raseduse ajal on teadmata.

Salmeterooli kasutamine raseduse ajal tuleb kõne alla vaid juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalikud ohud lootele.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised loomuringutest saadud andmed on näidanud salmeterooli eritumist piima. Ei saa välistada ohtu rinnapiimatoidul lapsele.

Otsuse tegemisel, kas lõpetada rinnaga toitmine või katkestada ravi salmeterooliga, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10000$ ), sealhulgas üksikjuhud. Sageli ja aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed põhinevad üldiselt kliiniliste uuringute andmetel. Platseebo esinemissagedust arvesse ei võetud. Väga harva esinenud kõrvaltoimed saadi üldjuhul turustamisjärgsete spontaansete andmete põhjal.

Järgnevad esinemissagedused põhinevad standardannuse 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas manustamisel. Vajadusel on arvesse võetud ka suurema annuse (100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) manustamisel täheldatud esinemissagedusi.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonide järgnevad ilmingud:	
	Lööve (sügelus ja punetus)	Aeg-ajalt
	Anafülaktilised reaktsioonid, sh turse ja angioödeem, bronhospasm ja anafülaktiline šokk	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	Harv
	Hüperglükeemia	Väga harv
Psühhiaatrilised häired	Närvilisus	Aeg-ajalt
	Unetus	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu (vt lõik 4.4)	Sage
	Treemor (vt lõik 4.4)	Sage
	Pearinglus	Harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Südame häired	Südamepekslemine (vt lõik 4.4)  Tahhükardia  Südame rütmihäired (sh kodade fibrillatsioon, supraventrikulaarne tahhükardia ning ekstrasüstolid).	Sage  Aeg-ajalt  Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Suu ja neelu ärritus  Paradoksaalne bronhospasm (vt lõik 4.4)	Väga harv  Väga harv
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid  Liigesvalu	Sage  Väga harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Mittespetsiifiline valu rindkeres	Väga harv

On täheldatud tüüpilisi beeta-2-adrenomimeetikumide kasutamisega kaasnevaid kõrvaltoimeid nagu treemor, peavalu ja südamepekslemine. Nimetatud kõrvalnähud on mööduvad ning taanduvad regulaarse ravi jätkamisel. Treemorit ja tahhükardiat esineb sagedamini 50 mikrogrammi ületavate annuste manustamisel kaks korda päevas.

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### *Sümptomid*

Salmeterooli üleannustamise sümptomiteks on ülemäärase beeta<sub>2</sub>-adrenergilise stimulatsiooni tüüpilised sümptomid, sh peavalu, süstoolse vererõhu tõus, treemor, peavalu ja tahhükardia. Lisaks võib tekkida hüpokaleemia, mistõttu on vajalik jälgida patsiendi vere kaaliumisisaldust. Vajadusel korrigeerida hüpokaleemia.

### *Ravi*

Üleannustamise korral rakendada toetavat ravi koos vajaliku jälgimisega. Edasine ravi lähtub kliinilisest vajadusest.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beeta-2-adrenomimeetikumid.  
ATC-kood: R03AC12

Salmeterool on pikatoimeline (toime kestab 12 tundi) selektiivne beeta-2-adrenoretseptorite agonist, mis seondub retseptoritega oma pika kõrvalahelaga.

Võrreldes lühitoimeliste beeta-2-adrenomimeetikumidega avaldab salmeterool oma farmakoloogiliste omaduste tõttu efektiivsemat toimet histamiinist põhjustatud bronhokonstriksiooni korral ning tagab püsivama bronhide lõõgastuse (vähemalt 12 tundi). Inimesel pärsib salmeterool sissehingatud allergeeni vastu tekkivat varast ja hilist allergilist reaktsiooni. Ravimi toime kestab peale ühekordset manustamist üle 30 tunni, st jätkub ka siis, kui bronhe lõõgastav toime on lõppenud. Salmeterooli ühekordne annus vähendab bronhide hüperreaktiivsust (bronhodilatatoorse toime kõrval on ravimil teine toime, mille kliiniline tähendus ei ole teada). Nimetatud toime ei ole sarnane glükokortikosteroidide põletikuvastase toimega. Salmeterooli kasutamisel ei tohi eelnevalt määratud glükokortikosteroidravi katkestada või selle annust vähendada.

Uuringutes on salmeterool parandanud kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomeid, kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti.

#### Astma kliinilised uuringud

##### Uuring SMART (*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*)

SMART oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, paralleelgruppides 28-nädalane USAs läbiviidud uuring, kus 13176 patsienti randomiseeriti saama salmeterooli (50 mikrogrammi kaks korda päevas) ja 13179 patsienti platseebot lisaks patsientide tavalisele astmaravile. Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid  $\geq 12$  aasta vanused, kellel esines astma ja kes kasutasid astmaravimit (mitte LABA). Uuringuga liitumisel registreeriti inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamine, kuid see ei olnud uuringu jaoks nõutav. SMART uuringu esmane tulemusnäitaja oli respiratoorse süsteemiga seotud surmajuhtude ja eluohtlike ilmingute kombineeritud arv.

##### SMART uuringu tähtsaimad leiud: esmane tulemusnäitaja

Patsiendigrupp	Esmase tulemusnäitaja juhtude arv/patsientide arv		Suhteline risk (95% usaldusvahemikud)
	salmeterool	platseebo	
Kõik patsiendid	50/13176	36/13179	1,40 (0,91, 2,14)
Inhaleeritavaid hormone kasutavad patsiendid	23/6127	19/6138	1,21 (0,66, 2,23)
Inhaleeritavaid hormone mittekasutavad patsiendid	27/7049	17/7041	1,60 (0,87, 2,93)
Mustanahalised patsiendid	20/2366	5/2319	4,10 (1,54, 10,90)

(Tumedas kirjas risk on statistiliselt oluline 95% tasemel.)

##### SMART uuringu tähtsaimad leiud uuringueelse inhaleeritavate hormoonide kasutamise järgi: teisesed tulemusnäitajad

	Teise tulemusnäitaja juhtude arv/patsientide arv		Suhteline risk (95% usaldusvahemikud)
	salmeterool	platseebo	
<b>Respiratoorse süsteemiga seotud suremus</b>			
Inhaleeritavaid hormone kasutavad patsiendid	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Inhaleeritavaid hormone mittekasutavad patsiendid	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Kombineeritud astmaga seotud suremus või eluohtlikud ilmingud</b>			
Inhaleeritavaid hormone kasutavad patsiendid	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)

Inhaleeritavaid hormone mittekasutavad patsiendid	21/7049	9/7041	2,39 (1,10, 5,22)
Astmaga seotud suremus			
Inhaleeritavaid hormone kasutavad patsiendid	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Inhaleeritavaid hormone mittekasutavad patsiendid	9/7049	0/7041	*

(\*=ei olnud võimalik välja arvutada, kuna platseebogrupid juhte ei ilmnenud. Tumedas kirjas väärtused on statistiliselt olulised 95% tasemel. Ülaltoodud tabelis esitatud teisesed tulemusnäitajad saavutasid kogupopulatsioonis statistilise olulisuse piiri.) Teisesed tulemusnäitajad – kombineeritud üldine suremus või eluohtlikud ilmingud, üldine suremus või erinevatel põhjustel hospitaliseerimine – ei saavutanud kogupopulatsioonis statistilise olulisuse piiri.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse kliinilised uuringud

Uuring TORCH

TORCH oli 3-aastane uuring, et hinnata ravi (Seretide Diskus 50/500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, salmeterooli Diskus 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, flutikasoonpropionaadi (FP) Diskus 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas või platseebo) toimet üldisele suremusele KOK'iga patsientidel. Topeltpimeravimit saama randomiseeriti KOK'i haiged, kellel oli ravieelne (bronhodilataatori manustamisele eelnev) FEV<sub>1</sub> <60% normist. Uuringu jooksul oli patsientidele lubatud tavaline KOK'i ravi, välja arvatud teised inhaleeritavad glükokortikosteroidid, pikatoimelised bronhodilataatorid ja pikaajaline süsteemne glükokortikosteroidravi. Elulemust hinnati kolmandal aastal kõigil patsientidel hoolimata uuritava ravi katkestamisest. Esmane tulemusnäitaja oli üldise suremuse vähenemine 3 aasta möödudes Seretide vs platseebo puhul.

	Platseebo N = 1524	Salmeterool 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Üldine suremus 3 aasta möödudes				
Surmade arv (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Riskisuhe võrreldes platseeboga (usaldusvahemikud) p-väärtus	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>
Riskisuhe Seretide 50/500 võrreldes komponentidega (usaldusvahemikud) p-väärtus	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

<sup>1</sup> mitteoluline p-väärtus pärast kohandamist kahe esmase efektiivsuse võrdluse vaheanalüüsi järgi suitsetamisharjumuste põhjal stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

Seretide'ga ravitud patsientidel täheldati elulemuse pikenemist 3 aasta jooksul võrreldes platseeboga, kuid see ei saavutanud statistilise olulisuse piiri p≤0,05.

Patsientide protsent, kes surid 3 aasta jooksul KOK'iga seotud põhjustel, oli 6,0% platseebo, 6,1% salmeterooli, 6,9% FP ja 4,7% Seretide puhul.

Möödukate kuni raskete ägenemiste keskmine arv aastas vähenes oluliselt Seretide puhul võrreldes salmeterooli, FP ja platseeboga (keskmine sagedus Seretide rühmas 0,85, võrreldes 0,97-ga salmeterooli rühmas, 0,93-ga FP rühmas ja 1,13-ga platseebo puhul). See tähendab möödukate kuni

raskete ägenemiste sageduse vähenemist 25% (95% CI: 19...31%;  $p < 0,001$ ) võrreldes platseeboga, 12% võrreldes salmeterooliga (95% CI: 5...19%,  $p = 0,002$ ) ja 9% võrreldes FP-ga (95% CI: 1...16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterooli ja FP toimel vähenes oluliselt ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga vastavalt 15% (95% CI: 7...22%;  $p < 0,001$ ) ja 18% (95% CI: 11...24%;  $p < 0,001$ ) võrra.

Terviseiga seotud elukvaliteet, mida hinnati SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) alusel, paranes kõikide aktiivsete ravide toimel võrreldes platseeboga. Keskmine paranemine kolme aasta jooksul oli Seretide puhul -3,1 ühikut võrreldes platseeboga (95% CI: -4,1...-2,1;  $p < 0,001$ ), -2,2 ühikut võrreldes salmeterooliga ( $p < 0,001$ ) ja -1,2 ühikut võrreldes FP-ga ( $p = 0,017$ ). Kliiniliselt oluliseks loetakse vähenemine 4 ühiku võrra.

Hinnatav 3-aasta tõenäosus kõrvaltoimena kirjeldatud kopsupõletiku tekkeks oli 12,3% platseebo, 13,3% salmeterooli, 18,3% FP ja 19,6% Seretide puhul (riskisuhe Seretide vs platseebo: 1,64, 95% CI: 1,33...2,01,  $p < 0,001$ ). Kopsupõletikuga seotud surmade sagenemist ei täheldatud; raviageste surmajuhtude arv, mis loeti eelkõige kopsupõletikust tingituks, oli 7 platseebo, 9 salmeterooli, 13 FP ja 8 Seretide puhul. Luumurru tekke tõenäosuse olulist erinevust ei leitud (5,1% platseebo, 5,1% salmeterooli, 5,4% FP ja 6,3% Seretide puhul; riskisuhe Seretide vs platseebo: 1,22, 95% CI: 0,87...1,72,  $p = 0,248$ ).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Salmeterool avaldab paikset toimet kopsudes, mistõttu ei ole plasmakontsentratsioon terapeutilise toime näitaja. Salmeterooli farmakokineetika kohta on andmed puudulikud, kuna tehniliselt on raske hinnata toimeaine sisaldust plasmas, sest inhaleeritud annuse puhul jääb toimeaine kontsentratsioon plasmas madalaks (ligikaudu 200 pikogramm/ml või vähem).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ainsad loomkatsetes täheldatud kliiniliselt olulised leiud olid seotud ravimi farmakoloogilise toime tugevnemisega.

Salmeteroolksinafoaadi reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringutes rottidel ebasoodsaid toimeid ei täheldatud. Küülikutel täheldati beeta-2-adrenomimeetikumide tüüpilist toksilist toimet embrüole/lootele (suulaelõhe, silmalaugude enneaegne avanemine, rinnakusegmentide kokkukasvamine ja eesmistest koljuluude aeglustunud luustumine) suuremate annuste kasutamisel (ligikaudu 20 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatavast ööpäevasest annusest, mis baseerus AUC väärtuste võrdlusel).

Genotoksilisuse standarduuringutes ei täheldatud salmeteroolksinafoaadi negatiivseid toimeid.

# **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoos (sisaldab piimavalku).

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**



Hoida temperatuuril kuni 30°C, niiskuse eest kaitstult.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Plastmassist mitmeannuseline pulberinhalaator, mis sisaldab fooliumriba 60 regulaarselt paigutatud blistritega. Fooliumriba koosneb fooliumist alus- ja läbistatavast kihist. Annuste fooliumribasse pakendamine kaitseb neid välismõjude eest. Blistritega fooliumriba asub valatud plastmasskorpuses. Serevent Diskus mitmeannuseline pulberinhalaator

1x 60 annust

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Glaxo Wellcome UK Limited trading as Glaxo Wellcome Operations  
980 Great West Road, Brentford  
Middlesex, TW8 9GS  
Ühendkuningriik

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

108195

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

23.08.2000/13.03.2009

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud: jaanuaris 2014