

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serevent Evohaler 25 mikrogram/dos inhalationsspray, suspension.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje (uppmätt) spraydos innehåller 25 mikrogram salmeterol (som xinafoat). Uttryckt som avgiven dos motsvaras detta av 21 mikrogram salmeterol (som xinafoat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsspray, suspension.

Vitaktig suspension förseglad i en metallbehållare (i en grön plastinhalator).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Serevent Evohaler är indicerat för regelbunden symtomatisk tilläggsbehandling av reversibel bronkobstruktion hos patienter med astma inklusive de med nattastma, som inte uppnår adekvat symptomkontroll med inhalede kortikosteroider enligt gällande behandlingsriktlinjer.

Serevent Evohaler är också indicerat för förebyggande vid ansträngningsutlöst astma.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Serevent Evohaler är indicerat för behandling av patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

Två inhalationer à 25 mikrogram salmeterol två gånger dagligen.

I svårare fall av bronkobstruktion kan upp till fyra inhalationer salmeterol ges två gånger dagligen.

Barn 4 år och äldre:

Två inhalationer à 25 mikrogram salmeterol två gånger dagligen.

Barn under 4 år:

Serevent Evohaler rekommenderas inte till barn under 4 år då säkerhet och effekt ännu inte är tillräckligt dokumenterat.

KOL

Vuxna 18 år och äldre:

Två inhalationer à 25 mikrogram två gånger dagligen.

Barn:

Det finns ingen relevant indikation för användning av Serevent Evohaler i den pediatriiska populationen för indikationen KOL.

Speciella patientgrupper

Ingen dosändring krävs till äldre eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Administreringssätt

Serevent Evohaler är endast avsedd för inhalation.

Serevent Evohaler ska användas regelbundet. Optimal behandlingseffekt ses först efter flera doseringstillfällen med läkemedlet. Då biverkningar kan sättas i samband med högre doser med denna klass av läkemedel, bör dosering och frekvens av administrering endast ökas efter ordination från läkare.

Bruksanvisning:

Det är viktigt att patienten instrueras om rätt inhalationsteknik (se bipacksedel). Patienten ska instrueras att:

1. Ta av skyddshuven genom att samtidigt trycka lätt på dess båda sidor.
2. Kontrollera att inhalator och munstycke är rent på in- och utsidan och fritt från lösa (främmande) föremål.
3. Skaka inhalationssprayen väl så att eventuella lösa (främmande) föremål avlägsnas och sprayinnehållet blandas väl. Innan den används för första gången eller om inhalatorn inte använts på en vecka, är det viktigt att testspraya två gånger i luften för att kontrollera att sprayen fungerar.
4. Hålla inhalatorn upprätt mellan tumme och pekfinger, med tummen på inhalatorns bas, bakom munstycket.
5. Andas ut så djupt som känns bekvämt, och sedan sätta inhalatorn i munnen mellan tänderna och sluta läpparna ordentligt om munstycket. Patienten ska instrueras att inte bita i munstycket.
6. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos genom att trycka ned metallbehållaren med pekfingret samtidigt som patienten fortsätter att andas in lugnt och djupt.
7. Sprayen tas bort från munnen och fingret från sprayens övre del, medan patienten håller andan så länge som det känns bekvämt.
8. Om ytterligare en dos ska tas, håll sprayen upprätt och efter ungefär en halv minut upprepas behandlingen från punkt 3 till 7.
9. Skyddshuven ska alltid sättas tillbaka efter användning som skydd mot damm och ludd.
10. Ett knäpp hörs när skyddshuven trycks på plats.

Viktigt:

Att inte skynda igenom punkterna 5, 6 och 7.

Att patienten börjar andas in så sakta och lugnt som möjligt innan sprayen trycks av.

Att kontrollera tekniken framför en spegel de första gångerna. Om det pyser från övre delen av sprayen eller ut genom sidorna av munnen, bör patienten upprepa från punkt 2.

Serevent Evohaler bör användas tillsammans med en andningsbehållare för de patienter, som har svårt att koordinera inhalation och sprayavtryck som ofta är fallet när det gäller barn och äldre.

Rengöring:

Inhalatorn bör rengöras minst en gång i veckan:

1. Tag av skyddshuven.
2. Torka av in- och utsidan av munstycket och plastinhalatorn med en torr duk eller pappersservett.
3. Sätt tillbaka skyddshuven.

Tag inte bort metallbehållaren från plastinhalatorn.

Lägg inte metallbehållaren i vatten.**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot salmeterol xinafoate eller mot något hjälpämne som anges i se avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av astma följer normalt ett stegvis avpassat program.

Serevent Evohaler ska inte användas (och är inte tillräckligt) som förstahandsmedel vid behandling av astma.

Serevent Evohaler ersätter inte orala eller inhalede kortikosteroider vid astma. Serevent ska ges som tilläggsmedicinering till kortikosteroider. Astmatiska patienter måste varnas att inte sluta med sin kortikosteroidbehandling eller minska dosen utan läkares anvisningar, även om patienten känner sig bättre på salmeterol.

Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtom tyder på försämrad kontroll. Patienten ska i detta läge uppmanas att kontakta läkare.

Även om behandling med Serevent Evohaler kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll, ska behandling med Serevent Evohaler inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Serevent Evohaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Serevent Evohaler.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas. Även dagliga PEF-mätningar bör göras. Vid underhållsbehandling av astma ska Serevent

Evohaler kombineras med inhalerade eller orala kortikosteroider. Långverkande bronkdilaterare ska inte användas som enda eller huvudsakliga behandlingen vid underhållsbehandling av astma (se avsnitt 4.1).

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen av Serevent Evohaler. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Serevent Evohaler ska användas.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökat väsande ljud och sjunkande (PEFR) efter dosering. Behandling med kortverkande bronkdilaterare ska då påbörjas omedelbart. Serevent Evohaler-behandling ska omedelbart upphöra, ny medicinsk bedömning av patienten ska utföras och alternativ behandling ska övervägas (se avsnitt 4.8).

Farmakologiska biverkningar av beta₂-agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling. Tremor och takykardi förekommer mer frekvent när högre doser än 50 mikrogram ges 2 gånger dagligen (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulär påverkan

Kardiovaskulär påverkan såsom förhöjt systoliskt blodtryck och ökad hjärtrytm kan ses då och då med alla sympatikomimetika, speciellt vid högre än terapeutiska doser. Med hänsyn till detta ska Serevent Evohaler ges med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom.

Thyrotoxikos

Serevent Evohaler ska ges med försiktighet till patienter med thyrotoxikos.

Blodglukosnivåer

I mycket sällsynta fall har förhöjda blodglukosnivåer rapporterats (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med känd diabetes mellitus.

Hypokalemi

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppkomma efter behandling med beta₂-agonister. Särskild försiktighet bör iaktas vid akut svår astma, då risk finns att denna effekt kan förstärkas av hypoxi och av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika. Serumkalium bör följas i sådana situationer.

Andningsrelaterade biverkningar

Data från en stor klinisk prövning (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) antydde att risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar eller mortalitet ökade hos afroamerikaner, när salmeterol användes jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Det är inte känt om detta beror på farmakogenetiska orsaker eller andra faktorer. Patienter av svart afrikansk eller afrokaribisk härkomst ska därför uppmanas att fortsätta behandlingen, men söka läkare om astmasymtomen kvarstår okontrollerade eller förvärras under behandling med Serevent Evohaler.

Ketokonazol

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökad systemiska effekter (t ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sidoeffekter av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Inhalationsteknik

Det är viktigt att patienten instrueras om rätt inhalationsteknik för optimal behandlingseffekt. Vid återbesök bör patientens inhalationsteknik kontrolleras.

Eftersom den systemiska absorptionen huvudsakligen sker i lungorna, kan användning av en andningsbehållare variera frisättningen (upptaget) i lungorna. Det bör observeras att detta kan potentiellt leda till ökad risk för systemeffekter så att dosjustering kan bli nödvändig.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller blockera effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva beta-blockerare ska undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppkomma efter behandling med beta₂-agonister. Särskild försiktighet bör iakttas vid akut svår astma, då risk finns att denna effekt kan förstärkas av hypoxi och av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 milligram peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter av salmeterolbehandling (t ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

Klinisk signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalvtiden för salmeterol eller gav ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte föredelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sidoeffekter av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t ex: itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig C_{max} och 1,2 faldig AUC)). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd kliniska data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) indikerar inte någon missbildnings eller foster/neonatal toxicitet av salmeterol.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet med undantag för vissa skadliga effekter på fostret vid mycket höga dosnivåer (se avsnitt 5.3).

Som ett försiktighetsmått är det att föredra att undvika användning av Serevent Evohaler under graviditeten.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat att salmeterol utsöndras i mjölk. Det kan inte uteslutas att detta utgör en risk för det ammande barnet.

Beslutet om att antingen sluta amma eller avbryta/avstå från behandling med Serevent Evohaler, bör fattas med hänsyn till nyttan av att amma barnet eller nyttan att behandla kvinnan.

Studier på HFA-134a visade inga effekter på reproduktionsförmåga och laktation hos vuxna eller hos två efterföljande generationers råttor, eller på fosterutveckling hos råttor och kaniner.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Specifika studier över om salmeterol påverkar förmågan att köra bil eller handha maskiner saknas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är klassificerade efter MedDRA organsystem. Frekvensintervallen för biverkningarna är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$) inklusive enskilda rapporter. Vanliga och mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen. Mycket sällsynta biverkningar hämtas vanligtvis från spontant rapporterade fall efter marknadsgodkännande.

Frekvensangivelserna har uppskattats efter normaldos 50 mikrogram 2 gånger dagligen. Även den högre doseringen 100 mikrogram 2 gånger dagligen har tagits med i beräkningen när så ansetts lämpligt.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Hudutslag (klåda och rodnad)	Mindre vanliga
	Anafylaktiska reaktioner inkl ödem, angioödem, bronkospasm och anafylaktisk chock.	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Sällsynta
	Hyperglykemi	Mycket sällsynta
Psykiatriska tillstånd	Oro	Mindre vanliga
	Sömnsvårigheter	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk (se avsnitt 4.4)	Vanliga
	Tremor (se avsnitt 4.4)	Vanliga
	Yrsel	Sällsynta
Hjärtat	Palpitationer (se avsnitt 4.4)	Vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
	Hjärtarytmi (t ex förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystolier).	Mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Irritation i munhåla och svalg	Mycket sällsynta
	Paradoxal bronkospasm (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket sällsynta

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Artralgi	Vanliga Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ospecifik bröstsmärta	Mycket sällsynta

Farmakologiska biverkningar av beta₂-agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling. Tremor och takykardi förekommer mer frekvent när högre doser än 50 mikrogram ges 2 gånger dagligen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#)

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är typiska för överdriven beta₂-adregen användning inklusive yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Dessutom kan hypokalemi förekomma och nivån av serumkalium ska därför övervakas. Kaliumbehandling bör övervägas.

Behandling

Om överdosering sker bör stödjande behandling sättas in med lämplig övervakning av patienten. Ytterligare behandling bör ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av giftinformationscentralen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-2-stimulerande medel
ATC-kod: R03AC12

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) beta₂-adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

De farmakologiska egenskaperna hos salmeterol ger ett mer effektivt skydd mot histamin-inducerad bronkkonstriktion och har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande beta₂-agonister. På människa hämmar salmeterol i tidig och sen fas svaret på inhaled allergen; det senare varar i mer än 30 timmar efter en singeldos när den bronkdilaterande effekten inte längre är märkbar. Singeldos av salmeterol släcker ut den bronkiella hyperreaktiviteten. Dessa egenskaper indikerar att salmeterol även har icke-bronkvidgande aktivitet, men den fullständiga kliniska signifikansen är ännu inte klarlagd. Mekanismen skiljer sig från den antiinflammatoriska effekten av kortikosteroider. Behandling med dessa ska inte sättas ut eller reduceras när salmeterol förskrivs.

Salmeterol har studerats vid behandling av sjukdomskomponenter som sätts i samband med KOL och har visat sig förbättra symtom och lungfunktion samt livskvalitet.

Kliniska studier vid astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART är en multicenter, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie med parallella grupper som pågick under 28 veckor i USA. 13176 patienter randomiserades till salmeterol (50 mikrogram 2 gånger dagligen) och 13179 patienter till placebo som tillägg till sin vanliga astmabehandling. Patienter inkluderades om de var 12 år eller äldre, med astma och pågående astmabehandling (men inte en långverkande beta-agonist, LABA). Utgångsvärdet av inhalationssteroidanvändning angavs vid studiens början, men användning av inhalationssteroid var inget krav i studien. Primära effektvariabler i SMART kombinerade antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd.

Viktiga fynd i SMART: primära effektvariabler (endpoint-variabler)

Patientgrupp	Antal primära endpoint händelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Antal patienter totalt	50/13176	36/13179	1,40 (0,91; 2,14)
använde inhalationssteroider	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
använde inga inhalationssteroider	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
afroamerikaner	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

(Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 % -nivån.)

Viktiga fynd i SMART när inhalationssteroid användes som utgångsvärde ('at baseline'): sekundära effektvariabler (endpoint-variabler)

Antal patienter	Antal sekundära endpoint händelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidens-intervall)
	salmeterol	placebo	
Andningsrelaterade dödsfall			
använde inhalationssteroider	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
använde inga inhalationssteroider	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Astmarelaterade dödsfall och livshotande tillstånd kombinerat			
använde inhalationssteroider	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
använde inga inhalationssteroider	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Astmarelaterade dödsfall			
använde inhalationssteroider	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
använde inga inhalationssteroider	9/7049	0/7041	*

(* = kunde inte beräknas på grund av att inga händelser inträffade i placebogruppen. Siffror i fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 % -nivån. Sekundära effektvariabler i tabellen uppnådde statistisk signifikans i hela populationen.) Sekundära effektvariabler kombinerade alla dödsfall eller livshotande tillstånd, alla dödsfall eller alla sjukhusvistelser som inte nådde statistisk signifikans i hela populationen.

Kliniska studier vid KOL

TORCH studie

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med Seretide Diskus 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol Diskus 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total mortalitet ("all cause mortality") hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på FEV1 <60% av förväntat normalvärde randomiserades till dubbel-blind medicinerings. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhaleda kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen

avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad total mortalitet efter tre år för Seretide mot placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Total mortalitet efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs Placebo (KI) p-värde	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
Hazard Ratio Seretide 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor
KI = konfidensintervall

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med Seretide jämfört mot placebo under treårsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån $p \leq 0,05$.

Antal patienter som dog inom tre år på grund av KOL-relaterade orsaker var 6,0 % för placebo, 6,1 % för salmeterol, 6,9 % för FP och 4,7 % för Seretide.

Antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år reducerades signifikant med Seretide-behandling jämfört med salmeterol, FP och placebo (i medeltal för Seretide-gruppen 0,85 jämfört mot 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen och 1,13 för placebo). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % KI: 19 % till 31 %; $p < 0,001$) jämfört mot placebo, 12 % jämfört mot salmeterol (95 % KI: 5 % till 19 %, $p = 0,002$) och 9 % jämfört mot FP (95 % KI: 1 % till 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol och FP reducerade signifikant antalet exacerbationer jämfört mot placebo med 15 % (95 % KI: 7 % till 22 %; $p < 0,001$) respektive 18 % (95 % KI: 11 % till 24 %; $p < 0,001$).

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) förbättrades av alla aktiva behandlingsregimer jämfört mot placebo. Den genomsnittliga förbättringen under de tre åren var för Seretide jämfört mot placebo -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 till -2,1; $p < 0,001$), jämfört mot salmeterol -2,2 enheter ($p < 0,001$) och jämfört mot FP -1,2 enheter ($p = 0,017$). En minskning med 4 enheter anses som kliniskt relevant.

Sannolikheten att under 3-årsperioden få pneumoni rapporterat som biverkning uppskattades till 12,3% för placebo, 13,3% för salmeterol, 18,3% för FP och 19,6% för Seretide (Hazard ratio för Seretide mot placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 till 2,01, $p < 0,001$). Ingen ökning av pneumonirelaterade dödsfall sågs. Antal dödsfall under behandlingstiden där pneumoni bedömdes vara primärorsaken var 7 för placebo, 9 för salmeterol, 13 för FP och 8 för Seretide. Det fanns ingen signifikant skillnad i frakturförekomst (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP och 6,3 % Seretide; Hazard ratio för Seretide mot placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 till 1,72, $p = 0,248$).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Endast begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska

svårigheter att mäta den aktiva substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter.

Reproduktionstoxikologiska studier med salmeterolxinafoat visade inga effekter på råtta. Djurexperimentella data på kanin har visat embryo-/ fostertoxisk effekt (gomspalt, prematurt öppnade ögonlock, sternal fusion och ofullständig ossifiering av occipitalbenet) typiska för β_2 -agonist vid exponering för höga nivåer (ungefär 20 gånger rekommenderad daglig max-dos till människa baserat på jämförelse av AUC).

Salmeterolxinafoat gav ingen genetisk toxicitet i ett flertal standard genotoxicitetsstudier.

Den freonfria drivgasen, norfluran, har inte visat några toxiska effekter vid mycket höga gaskoncentrationer, i koncentrationer som vida överstiger dem som ges till patienter, i ett flertal djurexperimentella studier, där djuren exponerades dagligen under två års tid, och inte heller några effekter på reproduktionsförmågan eller embryofetal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Norfluran (HFA 134a), en hydrofluoroalkan (ej freonbaserad) drivgas

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Sätt tillbaka munstyckets skyddshuv med ett tryck tills ett knäpp hörs.
Förvaras vid högst 30 °C.

Tryckbehållare. Får inte utsättas för temperaturer högre än 50 °C. Får inte punkteras, brännas eller utsättas för annan åverkan även om behållaren är tom.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Suspensionen förvaras under tryck i en 8 ml stor metallbehållare, som är lackerad på insidan och försluten med en doseringsventil. Metallbehållaren är placerad i en plastinhalator med spraymunstycke försett med en skyddshuva. Metallbehållaren innehåller 120 doser.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23548

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-10-27/2010-10-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-17