

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serevent Diskus 50 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos sisältää 50 mikrogrammaa salmeterolia salmeteroliksinafoaattina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi annos sisältää enintään 12,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ylläpitohoito keuhkoastmassa kortikosteroideja täydentävänä lääkkeenä.

Ylläpitohoito keuhkoastmataudissa (COPD).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Tämän lääkeaineryhmän lääkkeiden liika-antoon voi liittyä haittavaikutuksia, joten annostusta tai antotiheyttä saa lisätä vain lääkärin niin määrätessä.

##### *Aikuiset*

Yksi inhalaatio (50 mikrog salmeterolia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Astmapotilaat, joilla on tavallista vaikeampi hengitysteiden ahtauma, voivat hyötyä kahdesta inhalaatiosta (2 x 50 mikrog salmeterolia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

##### *Pediatriset potilaat*

Lapsille (yli 4-vuotiaat) yksi inhalaatio (50 mikrog salmeterolia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kliiniset tiedot ovat toistaiseksi riittämättömät salmeterolin käytön suosittelemiseksi alle 4-vuotiaille lapsille.

##### *Erityisryhmät*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille eikä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

##### Antotapa

Serevent Diskus on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astman hoidossa tulee noudattaa asteittaista ohjelmaa. Potilaan inhalaatiotekniikkaan on syytä kiinnittää huomiota. Oikealla inhalaatiotekniikalla varmistetaan siitä, että laitteen käyttö on mahdollisimman tehokasta.

Salmeterolia ei pidä käyttää (eikä se riitä käytettäväksi) ensisijaisena lääkkeenä astman hoitoon. Serevent ei koskaan sovellu käytettäväksi ainoana lääkkeenä astman hoitoon.

Potilaille, joita hoidetaan kortikosteroideilla, tulee ilmoittaa, että vaikka salmeterolihoito kohentaisi vointia, steroidihoitoa ei saa lopettaa eikä steroidiannosta pienentää ilman lääkärin määräystä.

Salmeteroli ei sovellu akuutin astma-kohtauksen hoitoon. Siksi potilaalla tulisi olla käytettävissään lyhytvaikutteinen beeta<sub>2</sub>-reseptoreita stimuloiva lääke akuuttien kohtausten hoitoon.

Astmaoireiston hallintaan tarvittavien bronkodilataattoreiden, erityisesti lyhytvaikutteisten inhaloitavien beeta<sub>2</sub>-agonistien, käytön lisääntyminen on merkki astman vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta. Näissä olosuhteissa potilaan hoitosuunnitelma olisi arvioitava uudelleen.

Vaikka Sereventiä voidaan käyttää lisälääkityksenä silloin, kun inhaloitavilla kortikosteroideilla ei saada astman oireita riittävästi hallintaan, potilaille ei pidä aloittaa Serevent-hoitoa äkillisen vaikean astma-kohtauksen aikana tai jos heillä on merkittävästi huonontunut tai äkillisesti paheneva astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Serevent-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei ole saatu hallintaan tai ne pahenevat Serevent-hoidon aloittamisen jälkeen.

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen, joten olisi harkittava kortikosteroidihoitoa aloittamista tai annoksen lisäämistä. Riskipotilaille voidaan järjestää päivittäinen PEF-arvojen tarkkailu.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita Serevent-annoksen asteittaista pienentämistä. Potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. Potilaalle tulee antaa pienin tehokas Serevent-annos.

Muun inhalaatiohoidon tavoin myös salmeterolia käytettäessä voi ilmetä paradoksaalinen bronkospasmi, jossa hengityksen vinkuna lisääntyy heti lääkkeen annon jälkeen. Tämä on hoidettava heti nopea- ja lyhytvaikutteisella inhaloitavalla bronkodilataattorilla. Tarvittaessa salmeterolihoito on lopetettava heti, potilas arvioitava ja vaihtoehtoinen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

Beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, subjektiivisia sydämentykytyksiä ja päänsärkyä, on raportoitu esiintyneen salmeterolilääkityksen yhteydessä. Nämä haitat ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisessä hoidossa (ks. kohta 4.8).

Kaikkia sympatomeetteja käytettäessä voi toisinaan esiintyä kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten systolisen verenpaineen ja sykkeen kohoamista, varsinkin jos annokset ovat suurempia kuin terapeutit annokset. Tämän vuoksi salmeterolia on annettava varoen potilaille, joilla on ennestään jokin kardiovaskulaarinen sairaus, etenkin jos potilas sairastaa sepelvaltimotautia. Salmeterolia ei tulisi käyttää, jos potilaalla on oireinen koronaaritauti.

Kaikkien sympatomeettien käyttö suurina terapeuttisina annoksina voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden ohimenevää laskua. Siksi salmeterolia on annettava varoen potilaille, joilla on taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu, joskin hyvin harvoin (ks. kohta 4.8.). Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä Sereventiä potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Salmeterolia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tyreotoksikoosi.

Laajassa kliinisessä yhdysvaltalaisutkimuksessa (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) verrattiin tavanomaiseen hoitoon lisätyn salmeterolin ja plasebon turvallisuutta. Tulosten mukaan astmaan liittyvät kuolemat lisääntyivät salmeterolia saaneiden potilaiden ryhmässä. Tämän tutkimuksen tulokset viittasivat siihen, että afroamerikkalaisilla potilailla vakavien hengitykseen liittyvien tapahtumien tai kuoleman riski saattaa olla suurempi käytettäessä salmeterolia kuin plaseboa. Ei tiedetä, johtuiko tämä farmakogeneettisistä vai muista tekijöistä. Syntyperältään mustia afrikkalaisia tai afrokaribialaisia potilaita pitää sen vuoksi kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat heidän käyttäessään Sereventiä. Pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien, kuten salmeterolin, kanssa on määrättävä kortikosteroideja (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Lääkeyhteisvaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin, että systeemisen ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti salmeterolin kanssa lisää salmeterolialtistusta. Tämä voi pidentää QT<sub>c</sub>-aikaa. Varovaisuutta on noudatettava vahvojen CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) samanaikaisessa annossa salmeterolin kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Serevent Diskus sisältää 12,5 mg laktoosimonohydraattia/annos. Tämä määrä ei normaalisti aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille. Apuaineena käytetty laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (ks. kohta 4.3).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Adrenergiset beetasalpaajat voivat heikentää tai vahvistaa salmeterolin vaikutuksia. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä ahtauttavaa hengitystiesairautta sairastaville tulee välttää, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä.

Beeta<sub>2</sub>-agonistien käyttö voi aiheuttaa vaikean hypokalemian. Sitä on varottava erityisesti äkillisen, vaikean astman hoidon yhteydessä, sillä ksantiinijohdosten, steroidien ja diureettien käyttö saattaa suurentaa hypokalemian riskiä.

##### Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrog kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C<sub>max</sub> ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoitoon systeemivaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Verenpaineessa, pulssissa, veren glukoosi- tai kaliumpitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa tai lisännyt salmeterolin kumuloitumista lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Ketokonatsolin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

##### Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiiniin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö salmeterolin

(50 mikrog kahdesti vuorokaudessa hengitettynä) kuuden vuorokauden ajan sai 15 terveelle vapaaehtoiselle aikaan pientä, mutta tilastollisesti ei merkitsevää salmeterolialtistuksen lisääntymistä (1,4-kertainen  $C_{\max}$  ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläintutkimuksissa ilmeni joitakin beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä sikiövaikutuksia, kun altistus oli huomattavasti suurempi kuin hoitoannoksilla saavutettava. Muista beeta<sub>2</sub>-agonisteista saadun laajan kokemuksen perusteella tällaiset vaikutukset eivät ole merkityksellisiä klinisiä hoitoannoksia saavalle naiselle.

Salmeterolin käytöstä raskauden aikana ei ole tehty riittäviä vertailututkimuksia. Salmeterolin vaikutusta ihmisen raskauteen ei tunneta.

Kuten muidenkin lääkkeiden kanssa, valmistetta tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos äidille koitava hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää Sereventin käyttöä raskauden aikana.

##### Imetys

Salmeterolipitoisuus plasmassa hoitoannoksen inhalaation jälkeen on lähes olematon, joten pitoisuuden rintamaidossakin pitäisi vastaavasti olla pieni. Koska kokemuksia salmeterolin käytöstä rintaruokkiville naisille on vain vähän, valmistetta tulisi käyttää tällaisissa tilanteissa vain, jos odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imettävillä eläimillä tehdyt tutkimukset tukevat näkemystä, että salmeteroli todennäköisesti erittyy rintamaitoon vain hyvin pieninä määrinä. Riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopettaako imetys vai lopettaako Serevent-hoito, kun otetaan huomioon rintaruokinnan edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

##### Hedelmällisyys

Eläintutkimusten mukaan salmeterolilla ei ole suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen lukuun ottamatta hyvin suurten annosten joitakin haitallisia vaikutuksia sikiöön (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tällä lääkevalmisteella ei ole raportoitu vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), mukaan lukien erillisraportit. Tiedot yleisistä ja melko harvinaisista haittavaikutuksista on yleensä saatu kliinisistä tutkimuksista. Esiintymistiheyksiä plaseboryhmässä ei otettu huomioon. Tiedot hyvin harvinaisista haittavaikutuksista on yleensä saatu valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaanisti raportoiduista haittavaikutuksista.

Haittavaikutusten seuraavat esiintymistiheydet on arvioitu käytettäessä normaalia annosta 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa. Haittavaikutusten esiintyvyys on otettu huomioon sopivilta osin myös käytettäessä suurempaa annosta 100 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

##### Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireet:

*Melko harvinainen:* ihottuma  
*Hyvin harvinainen:* anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien turvotus ja angioedeema, bronkospasmi ja anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

*Harvinainen:* hypokalemia  
*Hyvin harvinainen:* hyperglykemia

Psyykkiset häiriöt

*Melko harvinainen:* hermostuneisuus  
*Harvinainen:* unihäiriöt

Hermosto

*Yleinen:* vapina ja päänsärky (ks. kohta 4.4)  
*Harvinainen:* heitehuimaus.

Salmeterolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa ja päänsärkyä, mutta ne ovat olleet tavallisesti ohimeneviä ja vähenneet, kun salmeterolilääkitystä on jatkettu säännöllisenä. Vapinaa esiintyy yleisemmin käytettäessä suurempaa annosta kuin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

Sydän

*Yleinen:* sydämentykytys (ks. kohta 4.4)

Salmeterolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen beeta<sub>2</sub>-agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten sydämentykytystä, mutta ne ovat kuitenkin olleet ohimeneviä ja vähenneet, kun salmeterolilääkitystä on jatkettu säännöllisenä.

*Melko harvinainen:* takykardia.

Takykardiaa esiintyy yleisemmin käytettäessä suurempaa annosta kuin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa.

*Hyvin harvinainen:* rytmihäiriöt (mukaan lukien eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisälyöntisyys)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Hyvin harvinainen:* suunielun ärsytys, kurkunpään kipu ja paradoksaalinen bronkospasmi (ks. kohta 4.4).  
Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalisen bronkospasmin mahdollisuus on otettava huomioon. Jos tällaista todetaan, on valmisteen käyttö välittömästi lopetettava ja aloitettava muu käypä hoito.

Ruoansulatuselimistö

*Hyvin harvinainen:* pahoinvointi

Luusto, lihakset ja sidekudos

*Yleinen:* lihaskouristelu  
*Hyvin harvinainen:* nivelsärky

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Hyvin harvinainen:* epäspesifinen rintakipu

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet ja merkit

Salmeterolin yliannostuksen odotettavissa olevat oireet ja merkit ovat tyypillisiä liialliselle adrenergiselle beeta<sub>2</sub>-stimulaatiolle, mm. heitehuimaus, vapina, päänsärky, takykardia, kohonnut systolinen verenpaine ja hypokalemia.

### Hoito

Yliannostuksen sattuessa potilaalle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa asianmukaisessa tarkkailussa tarpeen mukaan. Muuta hoitoa annetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen mahdollisten suositusten mukaisesti. Hypokalemian mahdollisuuden vuoksi on syytä seurata veren kaliumpitoisuuksia. Täydentävän kaliumin antamista tulee harkita.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC12

Salmeteroli on adrenergisiä beetareseptoreja stimuloiva lääke, jolla on selektiivinen vaikutus keuhkoputkien beetareseptoreihin. Salmeteroli vähentää keuhkoputkien obstruktiota ja reaktiviteettia vähintään 12 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Vaikutus alkaa 10 - 20 minuutin kuluessa ja huippuvaikutukseen päästään 2 - 3 tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Säännöllisessä käytössä päästään koko vuorokauden kestävään bronkusobstruktion lievittymiseen.

Sereventiä on tutkittu keuhkoastmataudin hoidossa ja sen on osoitettu parantavan oireita ja keuhkojen toimintaa sekä elämänlaatua. In vitro salmeterolin on myös osoitettu lisäävän ihmisen keuhkoputkien epiteelisolujen värekarvojen toimintanopeutta.

### Salmeterolilla tehty kliininen astmamonikeskustutkimus (SMART)

SMART oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 28 viikkoa kestänyt, USA:ssa rinnakkaisryhmille tehty monikeskustutkimus, jossa 13 176 potilasta sai tavanomaisen astman hoidon lisäksi salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) ja 13 179 potilasta plasebo. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia beeta-agonisteja. Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö tutkimuksen alussa kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen tärkein mittauskohde oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien yhdistelmä.

### SMARTin tärkeimmät tulokset: ensisijainen päätetapahtuma

Potilasryhmä	Ensisijaisten päätetapahtumien määrä/potilaiden määrä		Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
	salmeteroli	plasebo	
Kaikki potilaat	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Afroamerikkalaiset potilaat</b>	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Vahvennetulla merkitty riski on tilastollisesti merkitsevä 95 %:n tasolla.)

SMARTIN tärkeimmät tulokset lähtökohtana inhaloitavien steroidien käyttö: toissijaiset päätetapahtumat

	Toissijaisten päätetapahtumien määrä/potilaiden määrä		Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)
	salmeteroli	plasebo	
<b>Hengitykseen liittyvä kuolema</b>			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Astmaan liittyvä kuolema tai hengenvaarallinen haittatapahtuma yhdessä</b>			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja</b>	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Astmaan liittyvä kuolema</b>			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	9/7 049	0/7 041	*

(\* = ei voitu laskea, koska plaseboryhmässä ei yhtään haittatapahtumia. Vahvennetulla merkityt luvut ovat tilastollisesti merkitseviä 95 %:n tasolla. Yllä olevassa taulukossa olevat toissijaiset päätetapahtumat olivat tilastollisesti merkitseviä koko populaatiossa.) Toissijaiset päätetapahtumat yhdessä, kaikki kuolemat tai hengenvaaralliset haittatapahtumat, kaikki kuolemat, tai kaikki sairaalahoitoa vaativat haittatapahtumat eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko populaatiossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Salmeteroli vaikuttaa keuhkoissa paikallisesti, joten sen pitoisuus plasmassa ei ennusta hoitovaikutusta. Salmeteroliksinafoaatti on raseeminen seos, jonka farmakokinetiikkaa ei ole täydellisesti selvitetty johtuen teknisistä vaikeuksista inhalaation jälkeisten hyvin matalien plasmapitoisuuksien (noin  $\leq 200$  pikogrammaa/ml) mittaamisessa. Inhalaation jälkeen salmeteroliksinafoaatti hajoaa keuhkoissa. Hajoamisessa muodostuneen ksinafoaattia vastaavan hapon puoliintumisaika on noin 10 vuorokautta. Salmeteroli metaboloituu maksassa useiksi metaboliiteiksi. Eräs näistä, hydroksimetaboliitti on teholtaan ekvipotentti salmeterolin kanssa. Metaboliitin pitoisuus plasmassa käytettäessä salmeterolia säännöllisesti ei ole tiedossa.

Plasebokontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin vaihtovuoroasetelmaa, 15 terveelle koehenkilölle annettiin samanaikaisesti salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhalaationa) ja CYP3A4:n estäjä ketokonatsolia (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) seitsemän vuorokauden ajan. Ketokonatsoli suurensi plasman salmeterolipitoisuuden huippuarvon 1,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 15-kertaiseksi. Ilmiö ei voimistunut jatkuvassa lääkityksessä. Kolme koehenkilöä poistettiin tutkimuksesta QT-aikojen pidentymisen tai sydämentykytyksen (johon liittyi sinustakyardia) vuoksi. Muille tutkittaville salmeterolin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö ei aiheuttanut merkitseviä muutoksia sykkeeseen, veren kaliumpitoisuuteen tai QT-aikaan. (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Inhalaatiojauheessa salmeteroli on mikronoitu ja sekoitettu laktoosin kanssa. Pääosa salmeterolipartikkeleista on alle 5 mikrom. Keuhkoihin jäävä osuus annoksesta on noin 10 %.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lisääntymistutkimuksissa eläimillä on hyvin suurista annoksista todettu joitakin beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia sikiöön. Eläinkokeissa ja ehdotetuilla terapeuttisilla annoksilla kliinisissä tutkimuksissa saatujen plasman salmeterolipitoisuuksien vertailu osoittaa, että rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymiskokeissa havaittuja vaikutuksia tuskin esiintyy ihmisellä annettaessa lääkettä inhaloituna.

Salmeteroliksinafoaatti ei tuottanut genotoksisia vaikutuksia tutkimussarjassa, jossa käytettiin joko prokaryootisia tai eukaryootisia solujärjestelmiä *in vitro* tai *in vivo* rotassa.

Pitkäaikainen altistus salmeteroliksinafoaatilla indusoi eläinlajeille ominaisia hyvänlaatuisia sileiden lihasten tuumoreita rottien mesovariumissa ja hiirten uteruksessa. Tieteellisen kirjallisuuden ja farmakologisten tutkimusten perusteella nämä vaikutukset ovat ilmeisesti lajispesifisiä eikä niillä ole merkitystä valmisteen kliinisen käytön kannalta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitovalkuaista).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei raportoitu.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (+15–25 °C) kuivassa paikassa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Inhalaatiojauhe on yksittäisannoksina folionauhassa, jonka alapuoli on PVC-pinnoitettu ja yläpuoli foliolaminaattia. Folionauha on kiekonmuotoisen muovisen inhalaatiolaitteen sisällä. Laitteessa on annoslaskin, joka näyttää jäljellä olevien annosten määrän. Pakkauskoko: 60 annosta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttöohje pakkauksessa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11624

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.8.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.1.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serevent Diskus 50 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos innehåller 50 mikrogram salmeterol som salmeterolxinafoat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje avgiven dos innehåller upp till 12,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling i kombination med inhalationssteroider vid bronkialastma.

Underhållsbehandling vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Överadministrering av läkemedel i denna läkemedelsgrupp kan åtföljas av biverkningar, så dosen eller administreringsfrekvensen ska endast ökas av läkarens ordination.

##### *Vuxna*

En inhalation (50 mikrogram salmeterol) två gånger dagligen.

Astmapatienter med svårare luftvägsobstruktion än vanligt kan få nytta av två inhalationer (2 x 50 mikrogram salmeterol) två gånger dagligen.

##### *Pediatrik population*

För barn (över 4 år) en inhalation (50 mikrogram salmeterol) två gånger dagligen.

Kliniska data är hittills otillräckliga för att rekommendera användning av salmeterol till barn under 4 år.

##### *Särskilda patientgrupper*

Ingen dosändring krävs till äldre eller till patienter med nedsatt njurfunktion.

##### Administreringsätt

Serevent Diskus är endast avsedd för inhalation.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av astma ska ett stegvis anpassat program följas. Det är värt att fästa uppmärksamhet vid patientens inhalationsteknik. Rätt inhalationsteknik säkerställer att inhalatorn används så effektivt som möjligt.

Salmeterol ska inte användas (och är inte tillräckligt) som förstahandsläkemedel vid behandling av astma. Serevent lämpar sig aldrig att användas som enda läkemedel för behandling av astma.

Patienter som behandlas med kortikosteroider ska informeras om att även om behandling med salmeterol förbättrar måendet, ska steroidbehandlingen inte avbrytas och dosen av steroider ska inte minskas utan läkarens anvisningar.

Salmeterol är inte lämpligt för behandling av akuta astmaattacker. Därför ska patienten ha tillgång till ett kortverkande beta<sub>2</sub>-receptorstimulerande läkemedel för behandling av akuta attacker.

Ökad användning av bronkodilatorer som behövs för att kontrollera astmasymtomen, särskilt kortverkande inhalede beta<sub>2</sub>-agonister, är ett tecken på förvärrad astma och en försämrad sjukdomskontroll. I dessa omständigheter ska patientens behandlingsplan omvärderas.

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

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

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, därför ska behandling med kortikosteroider eller ökning av dosen övervägas. För riskpatienter kan en daglig övervakning av PEF-värden ordnas.

När astmans symtom är under kontroll kan man överväga en gradvis nedtrappning av Serevent dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappning av medicineringen är viktigt. Patienten ska ges den lägsta effektiva Serevent dosen.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm även inträffa vid användning av salmeterol, där ökat väsande ljud uppkommer direkt efter dosering av läkemedlet. Detta ska behandlas omedelbart med en snabb- och kortverkande inhalede bronkodilator. Vid behov ska salmeterolbehandlingen omedelbart upphöra, patienten bedömas och alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Farmakologiska biverkningar av beta<sub>2</sub>-agonister såsom tremor, subjektiva palpitationer och huvudvärk har rapporterats i samband med salmeterolbehandling. Dessa biverkningar är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulär påverkan såsom förhöjt systoliskt blodtryck och ökad hjärtrytm kan ses då och då med

alla sympatikomimetika, speciellt vid högre än terapeutiska doser. På grund av detta ska salmeterol ges med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, speciellt om patienten har en kransartärsjukdom. Salmeterol ska inte användas om patienten har symptomatisk kransartärsjukdom.

Alla sympatikomimetika kan vid höga terapeutiska doser orsaka en övergående minskning av serumkaliumnivåer. Salmeterol ska därför ges med försiktighet till patienter med en tendens till låga serumkaliumnivåer.

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

Salmeterol ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos.

I en omfattande klinisk studie i Amerika (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)) jämfördes säkerheten hos salmeterol och placebo som tillägg till standardterapi. Enligt resultaten ökade astmarelaterade dödsfall hos patienter i gruppen som fick salmeterol. Resultaten från denna studie antydde att risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar eller mortalitet kan öka hos afroamerikaner, när salmeterol användes jämfört med placebo. Det är inte känt om detta beror på farmakogenetiska orsaker eller andra faktorer. Patienter av mörkhyad afrikansk eller afrokaribisk härkomst ska därför uppmanas att fortsätta behandlingen, men uppsöka läkare om astmasymtomen kvarstår okontrollerade eller förvärras under behandling med Serevent. Kortikosteroider ska förskrivas i samband med långverkande beta<sub>2</sub>-agonister såsom salmeterol (se avsnitt 4.1 och 5.1).

En studie som undersökte läkemedelsinteraktioner fann att användningen av systemiskt ketokonazol tillsammans med salmeterol ökar exponeringen av salmeterol. Detta kan förlänga QT<sub>c</sub>-tiden. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) och salmeterol (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Serevent Diskus innehåller laktosmonohydrat upp till 12,5 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner (se avsnitt 4.3).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både icke-selektiva selektiva och betablockerare ska undvikas hos patienter med obstruktiv lungsjukdom såvida inte tvingande orsaker kräver användning av dem.

Användning av beta<sub>2</sub>-agonister kan orsaka allvarlig hypokalemi. Särskild försiktighet ska iakttagas vid behandling av akut, svår astma, eftersom samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika kan öka risken för hypokalemi.

##### Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 milligram peroralt en gång dagligen) och salmeterol (50 mikrogram inhalerat 2 gånger dagligen) till 15 riska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i C<sub>max</sub> och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängd QT-tid och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Kliniskt signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, puls, 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 ska undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterol. 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 (50 mikrogram inhalerat 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 allvarliga biverkningar.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

I djurstudierna framkom några typiska effekter för beta<sub>2</sub>-agonister på foster när exponeringen var signifikant högre än den som uppnåddes vid terapeutiska doser. Baserat på omfattande erfarenhet av andra beta<sub>2</sub>-agonister är sådana effekter inte relevanta för en kvinna som får kliniska doser.

Det har inte utförts tillräckliga jämförande studier på användning av salmeterol under graviditet. Effekten av salmeterol på människans graviditet är okänd.

Liksom för andra läkemedel ska preparatet endast användas under graviditet om nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

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

#### Amning

Plasmahalten av salmeterol efter den inhalerade terapeutiska dosen är nästan obefintlig, därmed borde även koncentrationen i bröstmjölk på motsvarande sätt vara låg. Eftersom det finns lite erfarenhet av salmeterol hos ammade kvinnor, ska preparatet endast användas i sådana situationer om den förväntade nyttan för modern överväger den potentiella risken för barnet.

Studier på ammande djur stöder uppfattningen om att salmeterol sannolikt endast utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk. Risk för ett ammande barn kan inte uteslutas. Beslutet om att antingen sluta amma eller avbryta behandlingen med Serevent ska fattas med hänsyn till nyttan av att amma barnet och nyttan att behandla kvinnan.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga effekter har rapporterats för detta läkemedel angående förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna listade nedan är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) inklusive enskilda rapporter. Informationen om vanliga och mindre vanliga biverkningar har oftast hämtats från kliniska prövningar. Frekvenserna i placebogruppen beaktades inte. Mycket sällsynta biverkningar har oftast hämtats från spontant rapporterade fall efter marknadsgodkännande.

Följande frekvenser har beräknats för den normala dosen 50 mikrogram två gånger dagligen. Frekvenser vid den högre dosen 100 mikrogram två gånger dagligen har tagits i beaktande i förekommande fall.

<u>Immunsystemet</u>	Överkänslighetsreaktioner: <i>Mindre vanliga:</i> hudutslag <i>Mycket sällsynta:</i> anafylaktiska reaktioner inklusive ödem, angioödem, bronkospasm och anafylaktisk chock
<u>Metabolism och nutrition</u>	<i>Sällsynta:</i> hypokalemi <i>Mycket sällsynta:</i> hyperglykemi
<u>Psykiska störningar</u>	<i>Mindre vanliga:</i> oro <i>Sällsynta:</i> sömnstörning
<u>Centrala och perifera Nervsystemet</u>	<i>Vanliga:</i> tremor och huvudvärk (se avsnitt 4.4) <i>Sällsynta:</i> yrsel. Farmakologiska biverkningar av beta <sub>2</sub> -agonister såsom tremor, och huvudvärk har rapporterats i samband med salmeterolbehandling. Dessa biverkningar är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling med salmeterol. Tremor förekommer mer frekvent när högre doser än 50 mikrogram ges 2 gånger dagligen.
<u>Hjärtat</u>	<i>Vanliga:</i> palpitationer (se avsnitt 4.4) Farmakologiska biverkningar av beta <sub>2</sub> -agonister såsom palpitationer har rapporterats i samband med salmeterolbehandling. Dessa biverkningar är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling med salmeterol.  <i>Mindre vanliga:</i> takykardi. Takykardi förekommer mer frekvent när högre doser än 50 mikrogram ges 2 gånger dagligen.  <i>Mycket sällsynta:</i> hjärtarytmi (inkluderat förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystolier)
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	<i>Mycket sällsynt:</i> irritation i munhåla och svalg, smärta i struphuvudet och paradoxal bronkospasm (se avsnitt 4.4). Som vid annan inhalationsterapi ska möjligheten för paradoxal bronkospasm beaktas. Om sådant upptäcks ska användningen av preparatet omedelbart avbrytas och annan god medicinsk praxis påbörjas.
<u>Magtarmkanalen</u>	<i>Mycket sällsynta:</i> illamående
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	<i>Vanliga:</i> muskelkramper <i>Mycket sällsynta:</i> artralgi
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Mycket sällsynta: ospecifik bröstsmärta

### 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Tecken och symtom

Förväntade tecken och symtom på överdosering med salmeterol är typiska för överdriven adrenerg beta<sub>2</sub>-stimulering, bl.a. yrsel, tremor, huvudvärk, takykardi, ökat systoliskt blodtryck och hypokalemi.

### Behandling

Om överdosering sker ska stödjande vital behandling sättas in med lämplig övervakning av patienten vid behov. Ytterligare behandling ges efter kliniskt behov eller enligt eventuella rekommendationer från Giftinformationscentralen. På grund av risken för hypokalemi ska blodkaliumnivåerna övervakas. Administrering av kompletterande kalium ska övervägas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva beta-2-stimulerande medel, ATC-kod: R03AC12

Salmeterol är ett adrenerga betareceptorstimulerande läkemedel som har en selektiv effekt på bronkiala betareceptorer. Salmeterol minskar bronkial obstruktion och reaktivitet under minst 12 timmar efter att läkemedlet tagits. Effekten sätter in inom 10–20 minuter och maximal effekt uppnås efter 2–3 timmar efter administrering av läkemedlet. Vid regelbunden användning uppnås en minskad bronkial obstruktion under hela dygnet.

Serevent har studerats vid behandling av kronisk obstruktiv lungsjukdom och har visat sig förbättra symtom, lungfunktion och livskvalitet. Salmeterol in vitro har också visat sig öka funktionshastigheten hos flimmerhår i humana bronkiala epitelceller.

### Klinisk multicenter astmastudie på salmeterol (SMART)

SMART var en multicenter, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie med parallella grupper som pågick under 28 veckor i USA. 13 176 patienter fick salmeterol (50 mikrogram 2 gånger dagligen) som tillägg till sin vanliga astmabehandling och 13 179 patienter fick placebo. Patienter inkluderades om de var 12 år eller äldre med astma som inte använde långverkande beta-agonister. Användning av inhaleda kortikosteroider i början av studien registrerades, men användning var inte nödvändig i studien. Viktigaste slutmätningen i SMART kombinerade antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd.

Viktigaste resultaten från SMART: primär slutmätning

Patientgrupp	Antal primära slutmätningar/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Alla patienter	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Patienter som använde inhalationssteroider	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienter som inte använde inhalationssteroider	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Afroamerikanska patienter</b>	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Risken som markerats med fetstil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 % -nivån.)

Viktigaste resultaten från SMART när inhalationssteroid användes som utgångsvärde: sekundär slutmätning

	Antal sekundära slutmätningar/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Andningsrelaterade dödsfall			
Patienter som använde inhalationssteroider	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Patienter som inte använde inhalationssteroider	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Astmarelaterade dödsfall och livshotande tillstånd kombinerat			
Patienter som använde inhalationssteroider	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Patienter som inte använde inhalationssteroider</b>	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
Astmarelaterade dödsfall			
Patienter som använde inhalationssteroider	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienter som inte använde inhalationssteroider	9/7 049	0/7 041	*

(\* = 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 slutmätningar i tabellen ovan uppnådde statistisk signifikans i hela populationen.) Sekundära slutmätningar kombinerade, alla dödsfall eller livshotande biverkningar, alla dödsfall eller alla biverkningar som krävde sjukhusvård var inte statistiskt signifikanta i hela populationen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Salmeterolxinafoat är en racemisk blandning vars farmakokinetik inte är fullständigt klargjord på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka  $\leq 200$  pikogram/ml) som uppnås efter inhalation. Efter inhalation

dissocierar salmeterolxinafoat i lungorna. Den syraform av xinafoat, som då bildas, har en halveringstid på cirka 10 dygn. Salmeterol metaboliseras i levern till ett flertal metaboliter. En av dessa, hydroximetaboliten, är ekvipotent med salmeterol. Metabolitens plasmakoncentration efter upprepad dosering av salmeterol är okänd.

I en placebokontrollerad interaktionsstudie var cross-over teknik användes administrerades samtidigt salmeterol (50 mikrogram inhalerat 2 gånger dagligen) och CYP3A4 hämmaren ketokonazol (400 milligram peroralt en gång dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar. Ketokonazol ökade den maximala plasmakoncentrationen av salmeterol 1,4-faldigt och AUC 15-faldigt. Fenomenet förstärktes inte vid konstant medicinering. Tre försökspersoner avlägsnades från studien på grund av förlängd QT-tid eller palpitationer (som inkluderande sinustakykardi). För andra försökspersoner orsakade samtidig användning av salmeterol och ketokonazol inte signifikanta förändringar i slagfrekvens, kaliumkoncentration i plasma eller QT-tid. (se avsnitt 4.4 och 4.5).

I inhalationspulvret är salmeterol mikroniserat och blandat med laktos. Huvuddelen av partiklarna är mindre än 5 mikrometer. Andelen av dosen kvar i lungorna är ca 10 %.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I reproduktionsstudier på djur har mycket höga doser visat vissa effekter på fostret som är typiska för beta<sub>2</sub>-agonister. Jämförelse av salmeterolkoncentrationer i plasma som erhållits i djurstudier och rekommenderade terapeutiska doser i kliniska prövningar visar att de effekter som ses i reproduktionsstudier på råtta och kanin knappast förekommer hos människan då läkemedlet ges som inhalation.

Salmeterolxinafoat gav inga genotoxiska effekter i en serie studier var antingen prokaryota eller eukaryota cellsystem användes *in vitro* eller *in vivo* i råtta.

Långvarig exponering av salmeterolxinafoat inducerar godartade tumörer i glattmuskulatur karakteristiska för djurarten, hos råttor i mesovarium och för möss i livmoder. Baserat på vetenskaplig litteratur och farmakologiska studier är dessa effekter tydligen artspecifika och är inte relevanta för den kliniska användningen av produkten.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (innehåller mjölkproteiner).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i rumstemperatur (+15–25 °C) på ett torrt ställe.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Inhalationspulvret är i engångsdoser i en folieremsa med ett PVC-skikt närmast pulvret och övre delen folielaminat. Folieremsan är inuti en diskusformad plastinhalator. Diskus är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar. Förpackningsstorlek: 60 doser.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Bruksanvisning i förpackningen.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

GlaxoSmithKline Oy, Biskopsbron 9 A, 02230 Esbo

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11624

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.11.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 5.8.2009

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTEN**

10.1.2022