

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Serevent 50 mikrog/dose inhalasjonspulver

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose inneholder salmeterolxinafoat 72,5 mikrogram tilsvarende salmeterol 50 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert Diskus.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma når behandling med inhalasjonssteroider og kortvirkende  $\beta_2$ -agonist tatt ved behov ikke gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen. Bør ikke anvendes som monoterapi eller ved akutte astmaanfall.

Voksne: Vedlikeholdsbehandling ved symptomer på bronkoobstruksjon hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Preparatet må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Dose og doseringshyppighet må bare økes i samråd med lege, da overdosering vil kunne være assosiert med bivirkninger.

Pulveret inhaleres ved hjelp av Diskus (se 6.5 *Emballasje (type og innhold)*). Barn som har vanskeligheter med å håndtere Diskus (under 5-6 år) bør bruke inhalasjonsaerosol med inhalasjonsskammer.

#### Astma:

*Barn over 4 år:* 1 dose á 50 µg 2 ganger daglig. *Voksne:* Vanligvis 1 dose á 50 µg 2 ganger daglig. Ved alvorlig obstruksjon kan doseringen økes til 2 doser á 50 µg (=100 µg) 2 ganger daglig.

#### Kols:

*Voksne:* 1 dose á 50 µg 2 ganger daglig.

#### Spesielle pasientgrupper:

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor hjelpestoffet (se pkt 6.1).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling av astma bør vanligvis følge et trinnvis program.

Serevent bør ikke brukes (og er ikke tilstrekkelig) som førstelinjebehandling av astma.

Serevent erstatter ikke perorale steroider eller inhalasjonssteroider ved astma, men skal brukes i tillegg til disse. Astmapasienter må informeres om ikke å stanse eller redusere steroidterapi ved en evt. symptombedring, uten å kontakte lege.

Økt bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer for å kontrollere astmasymptomene, tyder på en forverring av sykdommen. I slike tilfeller bør pasienten informeres om å kontakte lege.

Selv om Serevent kan introduseres som tilleggsbehandling når inhalerte kortikosteroider ikke gir tilfredsstillende kontroll av astmasymptomer, bør ikke pasienter starte med Serevent ved et akutt alvorlig astmaanfall, eller dersom de har en signifikant eller akutt forverret astma.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan forekomme under behandling med Serevent. Pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med legen sin dersom astmasymptomene forblir ukontrollert eller forverres etter oppstart av behandling med Serevent.

Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomene er potensielt livstruende, og pasienten bør få øyeblikkelig medisinsk hjelp. Det bør overveies om kortikosteroidbehandling skal økes. Under disse betingelsene kan det være nødvendig å monitorere den daglige toppstrømhastigheten ("peak flow"). Som vedlikeholdsbehandling av astma bør salmeterol gis i kombinasjon med kortikosteroider (til inhalasjon eller orale). Langtidsvirkende bronkodilatorer bør ikke brukes alene eller være hovedbehandlingen i vedlikeholdsbehandling av astma (se pkt. 4.1).

Når kontroll av astmasymptomer oppnås, kan det vurderes å gradvis redusere dosen av Serevent. Det er viktig å følge opp pasientene regelmessig ved nedtrapping av behandling. Den laveste effektive dosen av Serevent bør benyttes.

De farmakologiske bivirkningene av beta-2 agonist behandling, slik som tremor, hodepine og palpasjoner har blitt rapportert, men synes å være forbigående og reduseres med regelmessig behandling (se pkt 4.8). Tremor og takykardi forekommer mer vanlig når det administreres doser høyere enn 50 mikrogram 2 ganger daglig.

#### Paradoksall bronkospasme

Som ved annen behandling til inhalasjon, foreligger mulighet for paradoksall bronkospasme. Dette bør behandles umiddelbart med en hurtigvirkende bronkodilator til inhalasjon. Serevent Diskus skal øyeblikkelig seponeres, pasienten vurderes, og om nødvendig alternativ behandling startes. Pasienten skal derfor ha tilgjengelig anfallsmedisin med raskt innsettende effekt (beta-2-agonister med kort virketid, alternativt ipratropiumbromid ved kols) for å kupere anfall.

#### Blodglukosenivåer

Det har vært svært sjeldne rapporter om økninger i blodglukosenivåer (se pkt. 4.8), dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen.

#### Tyreotoksikose

Serevent skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tyreotoksikose.

#### Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter som økt systolisk blodtrykk og hjerterefrekvens kan oppstå av og til med alle sympatomimetiske legemidler, spesielt ved høyere enn terapeutiske doser. Av denne årsak skal salmeterol brukes med forsiktighet hos pasienter med hjerte-karsykdom.

#### Hypokalemi

Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av  $\beta_2$ -agonist terapi. Det bør utvises forsiktighet ved akutt alvorlig astma da denne effekten kan forsterkes av hypoksi og ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika. Kaliumnivå i serum bør overvåkes i slike situasjoner.

#### Luftveisrelaterte hendelser

Data fra en stor klinisk studie ("*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART") antydte at afroamerikanske pasienter hadde økt risiko for alvorlige luftveisrelaterte hendelser eller død når de tok salmeterol sammenliknet med placebo (se pkt. 5.1). Det er ikke kjent om dette skyldtes farmakogenetiske eller andre faktorer. Pasienter av afrikansk eller afrokaribisk avstamning bør derfor informeres om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med legen sin dersom kontroll av astmasymptomer ikke kan opprettholdes, eller ved forverring under behandling med Serevent.

#### Ketokonazol

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol øker signifikant systemisk eksponering for salmeterol. Samtidig bruk av ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås, med mindre fordeler oppveier potensiell økt risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling (se pkt. 4.5).

#### Inhalasjonsteknikk

Pasienter bør instrueres i riktig bruk av Serevent Diskus og teknikken bør sjekkes for å sikre en optimal tilførsel av det inhalerte legemidlet til lungene.

Det kan være at du ikke smaker eller føler pulveret på tungen din selv ved korrekt bruk av Diskus.

#### Hjelpstoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Serevent Diskus inneholder inntil 12,5 mg laktose/dose. Denne mengden forårsaker normalt ingen problemer for pasienter med laktoseintoleranse.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Beta-adrenerge blokkere kan redusere eller blokkere effekten av salmeterol.

Både ikke-selektive og selektive beta-blokkere bør unngås med mindre det er tungtveiende årsaker for å bruke dem.

Potensielt alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av  $\beta_2$ -agonist terapi. Det bør utvises forsiktighet ved akutt alvorlig astma da denne effekten kan forsterkes av hypoksi og ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

#### Potente CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (400 mg oralt en gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 7 dager resulterte i en signifikant økning av plasma salmeteroleksponering (1,4 ganger  $C_{max}$  og 15 ganger AUC). Dette kan føre til en økt insidens av andre systemiske effekter av salmeterolbehandling (eks. forlenget QTc-

intervall og palpitasjoner) sammenlignet med salmeterol eller ketokonazolbehandling alene. Klinisk signifikante effekter ble ikke sett på blodtrykk, hjerterefrekvens, glukose- og kaliumnivå i blod. Samtidig bruk av ketokonazol ga verken økt halveringstid eller økt akkumulering av salmeterol ved gjentatt dosering.

Samtidig bruk av ketokonazol bør unngås, med mindre fordeler oppveier potensiell økt risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling. Det vil sannsynligvis være en lignende risiko for interaksjon med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

#### Moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av erytromycin (500 mg oralt tre ganger daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 6 dager resulterte i en liten, men ikke statistisk signifikant økning i salmeteroleksponering (1,4 ganger C<sub>max</sub> og 1,2 ganger AUC). Samtidig bruk av erytromycin var ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### **Graviditet**

En moderat mengde med kliniske data av gravide kvinner (mellom 300-1000 graviditeter med kjent utfall) indikerer ingen misdannelse eller føtal/neonatal toksisitet av salmeterol.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte reproduksjonstoksiske effekter, med unntak ved høye dosenivåer (se pkt. 5.3).

Som en forsiktighetsregel bør salmeterol ikke brukes under graviditet.

#### **Amming**

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske dyredata har vist at salmeterol utskilles i melk. Effekter på barn som ammes kan ikke utelukkes.

Det må vurderes hvorvidt man skal avbryte ammingen eller avbryte/avstå fra behandling med salmeterol, basert på fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for moren.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Påvirkning av Serevent Diskus på evne til å kjøre bil og bruke maskiner har ikke blitt studert. Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger under er listet etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som: vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) inkludert isolerte rapporter. Vanlige og mindre vanlige hendelser var i alminnelighet fastslått ut fra data fra kliniske studier. Svært sjeldne hendelser var i alminnelighet fastslått fra spontane data etter markedsføring.

Frekvensene er estimert ut fra standard dosering på 50 µg to ganger daglig. Det er tatt hensyn til frekvenser ved dosering på 100 µg to ganger daglig der dette er egnet.

| System organklasse            | Bivirkning                                                 | Frekvens |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|
| Forstyrrelser i immunsystemet | Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner: |          |

|                                                           |                                                                                                 |               |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                           |                                                                                                 |               |
|                                                           | Utslett (kløe og rødhet)                                                                        | Mindre vanlig |
|                                                           | Anafylaktiske reaksjoner inkludert ødem og angioødem, bronkospasme og anafylaktisk sjokk        | Svært sjeldne |
| Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer               | Hypokalemi                                                                                      | Sjelden       |
|                                                           | Hyperglykemi                                                                                    | Svært sjelden |
| Psykiatriske lidelser                                     | Nervøsitet                                                                                      | Mindre vanlig |
|                                                           | Insomni                                                                                         | Sjelden       |
| Nevrologiske sykdommer                                    | Hodepine (se pkt 4.4)                                                                           | Vanlig        |
|                                                           | Tremor (se pkt 4.4)                                                                             | Vanlig        |
|                                                           | Svimmelhet                                                                                      | Sjelden       |
| Hjertesykdommer                                           | Palpasjoner (se pkt 4.4)                                                                        | Vanlig        |
|                                                           | Takykardi                                                                                       | Mindre vanlig |
|                                                           | Hjertearrytmier (inkludert atriell fibrillering, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler). | Svært sjeldne |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | Orofarynks irritasjon                                                                           | Svært sjeldne |
|                                                           | Paradoksall bronkospasme (se pkt 4.4)                                                           | Svært sjeldne |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Kvalme                                                                                          | Svært sjeldne |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Muskelkramper                                                                                   | Vanlig        |
|                                                           | Artralgi                                                                                        | Svært sjeldne |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Ikke-spesifikke brystmerter                                                                     | Svært sjeldne |

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

[www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### Tegn og symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er typiske farmakologiske effekter av beta-2 adrenerg stimulering inkludert svimmelhet, økning i systolisk blodtrykk, tremor, hodepine og takykardi. I tillegg kan hypokalemi oppstå og derfor bør serum kaliumnivået overvåkes.

Kaliumerstatning bør vurderes.

### Behandling

Pasienten bør få støttende behandling og tilstanden bør overvåkes. Videre oppfølging bør være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

*Farmakoterapeutisk gruppe:* Selektiv beta-2-agonist.

ATC-kode: R03A C12

*Virkningsmekanisme;* Virker på beta-2-reseptorer i bronkiene. Bronkodilaterende effekt inntreffer etter 10-20 minutter og varer i minst 12 timer.

*Farmakodynamiske effekter:* In vitro tester har vist at salmeterol er en potent og langtidsvirkende hemmer av frisetting av mastcellemediatorer (som histamin, leukotriener og prostaglandin D2) fra human lunge. Hos menneske hemmer salmeterol respons på inhalert antigen både i tidlig og sen fase; respons på senfase-reaksjon vedvarer i minst 30 timer etter administrering av en dose, når den bronkodilaterende effekten har opphørt. Salmeterol demper bronkial hyperreaktivitet. Dette indikerer at salmeterol har en ytterligere effekt som ikke er bronkodilaterende, men den kliniske betydning er ennå ikke klarlagt. Mekanismen er forskjellig fra kortikosteroidenes antiinflammatoriske effekt.

#### Kliniske studier - Astma

##### “Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)”

SMART var en multi-senter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallell gruppestudie over 28 uker i USA der 13 176 pasienter ble randomisert til å få salmeterol (50 µg to ganger daglig) og 13 179 pasienter fikk placebo i tillegg til pasientenes vanlige astmabehandling. Pasientene ble inkludert dersom de var 12 år eller eldre med astma, og dersom de brukte astmamedisin (men ikke langtidsvirkende beta-2-agonister, LABA). Behandling med inhalerte kortikosteroider ved studiestart ble registrert, men var ikke et krav for å delta i studien. Det primære endepunktet i SMART var summen av luftveisrelaterte dødsfall og luftveisrelaterte livstruende tilfeller.

De viktigste funnene fra SMART: Primært endepunkt

| Pasientgruppe                                 | Antall tilfeller av primært endepunkt /antall pasienter |               | Relativ risiko (95% konfidensintervall) |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|
|                                               | salmeterol                                              | placebo       |                                         |
| Alle pasienter                                | 50/13176                                                | 36/13179      | 1,40 (0,91, 2,14)                       |
| Pasienter som bruker inhalerte steroider      | 23/6127                                                 | 19/6138       | 1,21 (0,66, 2,23)                       |
| Pasienter som ikke bruker inhalerte steroider | 27/7049                                                 | 17/7041       | 1,60 (0,87, 2,93)                       |
| <b>Afroamerikanske pasienter</b>              | <b>20/2366</b>                                          | <b>5/2319</b> | <b>4,10 (1,54, 10,90)</b>               |

(Uthevet tall for relativ risiko er statistisk signifikant ved 95 % konfidensintervall.)

De viktigste funnene fra SMART ved bruk av inhalerte steroider ved studiestart: Sekundære endepunkt.

|                                                               | Antall tilfeller av sekundære endepunkt /antall pasienter |               | Relativ risiko (95% konfidensintervall) |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|
|                                                               | salmeterol                                                | placebo       |                                         |
| Luftveisrelaterte dødsfall                                    |                                                           |               |                                         |
| Pasienter som bruker inhalerte steroider                      | 10/6127                                                   | 5/6138        | 2,01 (0,69, 5,86)                       |
| Pasienter som ikke bruker inhalerte steroider                 | 14/7049                                                   | 6/7041        | 2,28 (0,88, 5,94)                       |
| Summen av astmarelaterte dødsfall eller livstruende tilfeller |                                                           |               |                                         |
| Pasienter som bruker inhalerte steroider                      | 16/6127                                                   | 13/6138       | 1,24 (0,60, 2,58)                       |
| <b>Pasienter som ikke bruker inhalerte steroider</b>          | <b>21/7049</b>                                            | <b>9/7041</b> | <b>2,39 (1,10, 5,22)</b>                |
| Astmarelaterte dødsfall                                       |                                                           |               |                                         |
| Pasienter som bruker inhalerte steroider                      | 4/6127                                                    | 3/6138        | 1,35 (0,30, 6,04)                       |
| Pasienter som ikke bruker inhalerte steroider                 | 9/7049                                                    | 0/7041        | *                                       |

(\*= kunne ikke beregnes ettersom det ikke var noen tilfeller i placebogruppen. Uthevet tall for relativ risiko er statistisk signifikant ved 95 % konfidensintervall. De sekundære endepunktene i tabellen ovenfor var statistisk signifikante i hele studiepopulasjonen). De sekundære endepunktene for summen av alle dødsfall eller livstruende tilfeller, alle dødsfall, eller alle sykehusinnleggelser var ikke statistisk signifikante i hele studiepopulasjonen.

### Kliniske studier – kols

#### TORCH-studien

TORCH var en 3-årig studie for å undersøke behandlingseffekten av Seretide Diskus 50/500 mikrogram to ganger daglig, salmeterol Diskus 50 mikrogram to ganger daglig, flutikasonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogram to ganger daglig eller placebo på mortalitet uansett årsak hos pasienter med kols. Kols-pasienter med basislinje (pre-bronkodilatator) FEV1 < 60 % av forventet verdi ble randomisert til dobbeltblind medisinerings. Under studien fikk pasientene bruke standard kols-behandling med unntak av andre inhalasjonssteroider, langtidsvirkende bronkodilatatorer og lengre perioder med systemiske steroider. Overlevelsesstatus etter 3 år ble bestemt for alle pasientene uavhengig av seponering fra studiemedisinerings. Det primære endepunktet var reduksjon i mortalitet uansett årsak etter 3 år for Seretide kontra placebo.

|                                            | Placebo<br>N = 1524 | Salmeterol 50<br>N = 1521      | FP 500<br>N = 1534             | Seretide 50/500<br>N = 1533                  |
|--------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Mortalitet uansett årsak etter 3 år        |                     |                                |                                |                                              |
| Antall dødsfall (%)                        | 231<br>(15,2 %)     | 205<br>(13,5 %)                | 246<br>(16,0 %)                | 193<br>(12,6 %)                              |
| Risikoratio kontra placebo (KI)<br>p-verdi | Ikke relevant       | 0,879<br>(0,73, 1,06)<br>0,180 | 1,060<br>(0,89, 1,27)<br>0,525 | 0,825<br>(0,68, 1,00 )<br>0,052 <sup>1</sup> |

|                                                                                                                                                               |               |                                |                                |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Risikoratio Seretide 50/500 kontra komponenter (KI)<br>p-verdi                                                                                                | Ikke relevant | 0,932<br>(0,77, 1,13)<br>0,481 | 0,774<br>(0,64, 0,93)<br>0,007 | Ikke relevant |
| 1. Ikke signifikant P-verdi etter justering for 2 interimanalyser av den primære effektsammenlikningen fra en log-rank analyse stratifisert etter røykestatus |               |                                |                                |               |

Det var en tendens til forbedret overlevelse hos pasienter som ble behandlet med Seretide sammenliknet med placebo over 3 år, men dette nådde ikke det statistisk signifikante nivået  $p \leq 0,05$ .

Det prosentvise antallet av pasienter som døde innen 3 år på grunn av kols-relaterte årsaker var 6,0 % for placebo, 6,1 % for salmeterol, 6,9 % for FP og 4,7 % for Seretide.

Gjennomsnittlig antall av moderate til alvorlige eksaserbasjoner per år var signifikant redusert med Seretide sammenliknet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gjennomsnittlig rate i Seretide-gruppen på 0,85 sammenliknet med 0,97 i salmeterol-gruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 med placebo). Dette oversettes til en reduksjon i forekomsten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner med 25 % (95 % KI: 19 % til 31 %;  $p < 0,001$ ) sammenliknet med placebo, 12 % sammenliknet med salmeterol (95 % KI: 5 % til 19 %,  $p = 0,002$ ) og 9 % sammenliknet med FP (95 % KI: 1 % til 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol og FP ga en signifikant reduksjon i forekomsten av eksaserbasjoner sammenliknet med placebo, med henholdsvis 15 % (95 % KI: 7 % til 22 %;  $p < 0,001$ ) og 18 % (95 % KI: 11 % til 24 %;  $p < 0,001$ ).

Helserelatert livskvalitet, målt ved "St. George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ), var forbedret for alle legemidlene sammenliknet med placebo. Gjennomsnittlig forbedring over 3 år for Seretide sammenliknet med placebo var -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 til -2,1;  $p < 0,001$ ), sammenliknet med salmeterol -2,2 enheter ( $p < 0,001$ ) og sammenliknet med FP -1,2 enheter ( $p = 0,017$ ). En reduksjon på 4 enheter er vurdert som klinisk relevant.

Den estimerte sannsynligheten for å få pneumoni rapportert som en bivirkning i løpet av 3 år var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for Seretide (risikoratio for Seretide kontra placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 til 2,01,  $p < 0,001$ ). Det var ingen økning i pneumonirelaterte dødsfall; dødsfall under behandling som primært skyldtes pneumoni var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for Seretide. Det var ingen signifikant forskjell i sannsynlighet for beinbrudd (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP og 6,3 % Seretide; Risikoratio for Seretide kontra placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 til 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Salmeterol virker lokalt i lungene. Plasmanivå indikerer derfor ikke terapeutisk effekt. Det foreligger kun begrensede farmakokinetiske data for salmeterol. Dette skyldes lave plasmanivåer (ca. 200 pg/ml eller mindre) av salmeterol ved terapeutiske doser med vanskelig målbar konsentrasjon av substansen i plasma. Ved regelmessig dosering av salmeterolxinafoat, kan hydroxynaftolinsyre påvises i sirkulasjonen og når steady state konsentrasjoner ved ca. 100 ng/ml. Disse konsentrasjonene er ned til 1/1000 av de steady state nivåer som er observert i toksisitetsstudier. Ingen skadelige effekter er sett etter regelmessig langtidsbruk (mer enn 12 mnd.) hos pasienter med luftveisobstruksjoner. *Metabolisme:* Utstrakt hydroksylering i leveren. Hovedmetabolitten er aktiv, men effekten er

av kortere varighet (invitro-data). *Eliminasjon*: Hovedsakelig via fæces.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

De eneste kliniske relevante funn som kunne ses i dyrestudier var effekter forbundet med uttalt farmakologisk aktivitet.

I reproduksjonstoksiske studier med salmeterolxinafoat ble det ikke sett effekter hos rotte. Hos kanin forekom typiske beta-2-agonist relaterte effekter på fosteret (ganespalte, prematur åpning av øyelokk, sternebral fusjon og forsinket forbening av kraniet) ved høye eksponeringsnivåer (omtrent 20 ganger den maksimalt anbefalte daglige dosen hos mennesker basert på sammenlikning av AUC).

Salmeterolxinafoat var ikke gentoksisk i en rekke konvensjonelle studier av gentoksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Laktose (som inneholder melkeprotein).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares på et tørt sted.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Serevent Diskus inneholder 60 doser i pulverform. Hver dose er individuelt beskyttet og nøyaktig tilmålt. Diskus krever verken vedlikehold eller påfyll.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

Administrasjonsmåte: Se pakningsvedlegg.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline AS  
Postboks 180 Vinderen  
0319 Oslo  
Tlf: 22 70 20 00

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

8049

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.10.94

Dato for siste fornyelse: 02.06.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

14.09.2020