

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Serevent Diskus 50 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avdelad dos innehåller 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat).

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling i kombination med inhalationssteroider vid bronkialastma, då behandling med enbart inhalationssteroider ej givit tillräcklig effekt.

Symtomgivande kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Serevent Diskus är endast avsedd för inhalation.

Serevent Diskus 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.

Serevent Diskus bör ej doseras mer än 2 gånger per dygn. Se avsnitt 4.4.

### *Astma*

#### *Vuxna:*

Normal dosering är 1 dos (50 mikrogram) 2 gånger dagligen.

I svårare fall kan 2 doser (100 mikrogram) ges 2 gånger dagligen.

#### *Barn från 6 års ålder:*

1 dos (50 mikrogram) 2 gånger dagligen.

### *KOL*

*Vuxna:* 1 dos (50 mikrogram) 2 gånger dagligen.

#### *Särskilda patientgrupper:*

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

#### *Hantering:*

Efter att inhalatorn öppnats, matas en dos fram. Inhalatorn förs till munnen och läpparna sluts runt munstycket. Dosen kan sedan inhaleras. Därefter skall inhalatorn stängas. Även om inhalatorn används på rätt sätt kan det hända att patienten inte känner någon smak av eller känner pulvret på tungan.

## **4.3 Kontraindikationer**

Känd överkänslighet (allergi) mot den aktiva substansen eller hjälpämnet (se avsnitt 6.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling av astma följer normalt ett stegvis avpassat program.

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

Salmeterol ersätter inte orala eller inhalede kortikosteroider vid astma. Serevent Diskus 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 symptom tyder på försämrad kontroll. Patienten ska i detta läge uppmanas att kontakta läkare.

Även om behandling med Serevent kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll, ska inte behandling med Serevent 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 salmeterol. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med salmeterol.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då skall uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

Även dagliga PEF-mätningar bör göras. Vid underhållsbehandling av astma ska salmeterol 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. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

#### Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökat väsande ljud och sjunkande peak expiratory flow rate (PEFR) efter dosering. Behandling med kortverkande bronkodilaterare ska då påbörjas omedelbart. Salmeterol -behandling ska omedelbart upphöra, ny medicinsk bedömning av patienten ska utföras och alternativ behandling ska övervägas.

Farmakologiska biverkningar av beta-2-agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling (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 salmeterol ges med försiktighet till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom.

#### Thyrotoxikos

Salmeterol 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 beta-2-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. 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.

#### Potenta CYP3A4 hämmare

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade 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.

Serevent Diskus innehåller laktos upp till 12,5 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpmidlet laktos innehåller små mängder mjölkprotein som kan orsaka allergiska reaktioner.

## 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 skall undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppkomma efter behandling med beta-2-agonister. Särskild försiktighet bör iakttagas vid akut svår astma, då det finns risk att denna effekt kan förstärkas av hypoxi och av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

### *Potentia 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 vid 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 fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potentia 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

Begränsad mängd data (mellan 300 -1000 graviditeter) från användning av salmeterol hos gravida kvinnor indikerar inga missbildningar eller fetal/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 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, ska 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 föra fordon och använda maskiner

Specifika studier över om Serevent Diskus påverkar förmågan att köra bil eller handha maskiner saknas

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ( $>1/10$ ), (vanliga ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), mindre vanliga ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), sällsynta ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ) inklusive enskilda rapporter.

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen. Mycket sällsynta biverkningar har 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.

| Organsystem                        | Biverkningar                                                                      | Frekvens         |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Immunsystemet                      | Överkänslighetsreaktioner i form av:                                              | Mindre vanliga   |
|                                    | Hudutslag (klåda och rodnad)                                                      | Mycket sällsynta |
|                                    | Anafylaktiska reaktioner inkl ödem, angioödem, bronkospasm och anafylaktisk chock |                  |
| Metabolism och nutrition           | Hypokalemi                                                                        | Sällsynta        |
|                                    | Hyperglykemi                                                                      | Mycket sällsynta |
| Psykiska störningar                | Oro                                                                               | Mindre vanliga   |
|                                    | Sömnlöshet                                                                        | 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                                                                      | Vanliga          |
|                                                             | Artralgi, myalgi                                                                 | Mycket sällsynta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Ospecifik bröstsmärta                                                            | Mycket sällsynta |

Farmakologiska biverkningar av beta-2-agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling. Vid normal dosering uppträder tremor, palpitationer och muskelkramp hos 1-2% av patienterna. Tremor och takykardi förekommer mer frekvent när högre doser än 50 mikrogram ges 2 gånger dagligen.

Förhöjda blodglukosnivåer har rapporterats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

#### *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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

### Tecken och symtom

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Dessutom kan hypokalemi förstärkas och nivån av serumkalium skall 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) beta-2-adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol minskar bronkobstruktionen och bronkreaktiviteten under minst 12 timmar.

Effekten sätter in inom 10-20 minuter och maximal effekt uppnås efter 2-3 timmar. Vid regelbunden användning uppnås en minskad bronkobstruktion under hela dygnet.

I inhalationspulvret är salmeterol mikroniserat och blandat med laktos. Huvuddelen av partiklarna är mindre än 5 mikrometer. Inhalationstekniken fungerar även vid ett lågt inspiratoriskt flöde.

#### 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<br>(95% konfidens-intervall) |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|
|                                   | 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)                         |
| <b>afroamerikaner</b>             | <b>20/2366</b>                                   | <b>5/2319</b> | <b>4,10 (1,54; 10,90)</b>                 |

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<br>(95% konfidens-intervall) |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|
|                                       | salmeterol                                         | placebo |                                           |
| Andningsrelaterade dödsfall           |                                                    |         |                                           |
| använde inhalationssteroider          | 10/6127                                            | 5/6138  | 2,01 (0,69; 5,86)                         |
| använde inga inhalationss<br>teroider | 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)        |
| <b>använde inga inhalationssteroider</b>                      | <b>21/7049</b> | <b>9/7041</b> | <b>2,39 (1,10; 5,22)</b> |
| 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 sjukhusvister 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 medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade 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<br>N = 1524 | Salmeterol 50<br>N = 1521      | FP 500<br>N = 1534             | Seretide 50/500<br>N = 1533                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| Total mortalitet efter 3 år                                       |                     |                                |                                |                                             |
| Antal dödsfall (%)                                                | 231<br>(15,2%)      | 205<br>(13,5%)                 | 246<br>(16,0%)                 | 193<br>(12,6%)                              |
| Hazard Ratio vs Placebo (KI)<br>p-värde                           | N/A                 | 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> |
| Hazard Ratio Seretide 50/500 vs aktiva substanser (KI)<br>p-värde | N/A                 | 0,932<br>(0,77, 1,13)<br>0,481 | 0,774<br>(0,64, 0,93)<br>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  $p < 0,05$ .

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 frakturfrekvens (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 egenskaper

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Endast begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgängligt för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pg/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 är okänd.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterolxinafoat.

# 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkproteiner).

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Serevent Diskus är en formgjuten plastinhalator, i vilken inhalationspulvret ligger förpackat i avdelade blisterdoser i en folieremsa (med ett PVC-skikt närmast pulvret) med ett avrivbart hölje.

Serevent Diskus är förpackad i kartonger med garantiförslutning i förpackningsstorlekar 1x60 doser eller 3x60 doser.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Substansen i inhalatorn frigörs vid inandning och följer med andningsluften ned i luftrören. Inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar.

Detaljerad bruksanvisning medföljer förpackningen.

# 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB  
Box 516  
169 29 Solna

# 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12363

# 9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1994-10-17  
Förnyat godkännande: 2008-12-27

# 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

