

2. december 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Salmeterol ”2care4”, inhalationsspray, suspension (2care4)**

1. **D.SP.NR.**

8496

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Salmeterol ”2care4”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Salmeterol 25 mikrogram/dosis som salmeterolxinafoat. Dette svarer til en inhaleret dosis på 21 mikrogram salmeterol som salmeterolxinafoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, suspension (2care4).

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

**Astma**

Salmeterol ”2care4” er indiceret til fast symptomatisk tillægsbehandling ved reversibel luftvejsobstruktion hos patienter med astma, herunder natlig astma, hvor tilstrækkelig kontrol ikke opnås med inhalationssteroider, i henhold til gældende retningslinjer for behandling.

Salmeterol ”2care4” er også indiceret til forebyggelse ved anstrengelsesudløst astma.

**Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)**

Salmeterol ”2care4” er indiceret til behandling af patienter med KOL.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Astma*

*Voksne og unge fra 12 år:*

2 pust à 25 mikrogram salmeterol 2 gange daglig.

Hos patienter med svær astma kan dosis øges til 4 pust salmeterol 2 gange daglig.

*Børn fra 4 år:*

2 pust à 25 mikrogram salmeterol 2 gange daglig.

*Børn under 4 år:*Salmeterol ”2care4” anbefales ikke til anvendelse hos børn under 4 år på grund af utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning.

*Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL)*

*Voksne over 18 år:*

2 pust à 25 mikrogram salmeterol 2 gange daglig.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant indikation for anvendelse af Salmeterol ”2care4” inhalationsspray i den pædiatriske population ved indikation for KOL.

Specielle populationer

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre eller hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Der er ingen oplysninger om anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Kun til inhalation.

Salmeterol ”2care4” inhalationsspray skal anvendes regelmæssigt. Den fulde effekt indtræder først efter inhalation af flere doser. Da der kan være bivirkninger forbundet med overdreven brug af denne slags medicin, bør dosis og doseringshyppighed kun øges efter aftale med lægen.

**Brugervejledning:**

Patienten skal instrueres grundigt i, hvordan sprayen skal bruges, som beskrevet i indlægssedlen i pakningen.

1. Beskyttelseshætten tages af ved at klemme om siderne.
2. Patienten skal sørge for, at inhalationssprayen – også mundstykket - tjekkes indvendigt og udvendigt, så den er helt ren.
3. Inhalationssprayen skal rystes grundigt både for at sikre, at der ikke er noget, der ikke skal være der, og for at få blandet indholdet ordentligt. Før første pust, eller hvis inhalationssprayen ikke har været brugt i en uge, trykkes to pust ud i luften for at sikre, at inhalationssprayen virker.
4. Inhalationssprayen skal holdes lodret f.eks. mellem pege- og tommelfinger.
5. Patienten skal foretage den dybeste udånding, som føles behagelig og derefter anbringe mundstykket mellem tænderne og lade læberne slutte tæt omkring det uden at bide i mundstykket.
6. Beholderen skal trykkes ned i starten af en indånding gennem munden, og dosis inhaleres roligt og dybt.
7. Mens patienten holder vejret, fjernes inhalationssprayen fra munden. Patienten skal holde vejret i nogle få sekunder.
8. Hvis patienten får ordineret endnu et pust, skal inhalationssprayen holdes lodret, og der skal gå ½ minut, før pkt. 3-7 gentages.
9. Beskyttelseshætten skal altid sættes på efter brug for at holde mundstykket rent.
10. Beskyttelseshætten trykkes på med et klik.

**Vigtigt**

Patienterne skal være særlig omhyggelige med pkt. 5, 6 og 7. Det er vigtigt, at patienterne trækker vejret så langsomt som muligt, lige før de tager medicinen.

Patienterne bør øve sig foran et spejl de første gange. Hvis der kommer en sky op af inhalationssprayen eller ud ved mundvigene, skal de starte forfra fra pkt. 2.

Børn og ældre, der kan have svært ved at aktivere inhalationssprayen, samtidig med at de inhalerer, kan have gavn af en spacer, Volumatic.

**Rengøring af inhalationsspray**

Inhalationssprayen skal rengøres mindst en gang om ugen.

1. Beskyttelseshætten tages af mundstykket.
2. Mundstykke og plasthylster tørres med en tør klud eller serviet.
3. Beskyttelseshætten sættes på igen.

Trykbeholderen må ikke fjernes fra plasthylstret under rengøringen.

**Trykbeholderen må ikke komme i vand**.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling af astma bør følge et trinvist skema.

Salmeterol ”2care4” bør ikke anvendes (og er ikke tilstrækkeligt) som førstevalgsbehandling ved astma.

Salmeterol ”2care4” kan ikke erstatte orale steroider eller inhalationssteroider ved astma, men skal bruges i kombination med disse. Astmapatienter skal advares om, at de ikke må holde op med at tage deres steroider eller nedsætte dosis deraf uden at have aftalt det med lægen, selv om de har fået det bedre.

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer betyder dårligere astmakontrol. Patienten skal instrueres i at søge læge, hvis dette sker.

Selvom Salmeterol ”2care4” kan ordineres som tillægsbehandling, når behandling med inhalationssteroider ikke fører til ordentlig astmakontrol, bør patienter ikke påbegynde behandling med Salmeterol ”2care4” under en akut svær eksacerbation af astma, eller hvis de har en signifikant forværring eller akut forværring af deres astma.

Alvorlige bivirkninger ved astma og eksacerbationer kan optræde under behandling med Salmeterol ”2care4”. Patienter bør få at vide, at de skal fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis astmasymptomerne ikke kommer under kontrol eller bliver forværret efter initiering af Salmeterol ”2care4”.

Salmeterol bør ikke initieres hos patienter med pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer, som er potentielt livstruende. Patienten bør hurtigst muligt tilses af en læge, og sådanne symptomer bør føre til overvejelse om højere steroiddosis. Patienten kan eventuelt dagligt måle peak-flow. Vedligeholdelsesbehandling af astma med salmeterol bør ske i kombination med inhalationssteroider eller orale steroider. Langtidsvirkende bronkodilatatorer bør ikke være eneste forebyggende behandling eller den primære behandling af astma (se pkt. 4.1).

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes at nedsætte dosis af Salmeterol ”2care4” gradvist. Det er vigtigt, at patienten monitoreres jævnligt, mens behandlingen trappes ned til den laveste effektive dosis.

Paradoks bronkospasme

Som ved al anden inhalationsterapi kan der forekomme paradoks bronkospasme med akut øget hvæsende vejrtrækning og fald i peak flow (PEFR) efter indtagelse af dosis. Dette skal straks behandles med en hurtigvirkende inhaleret bronkodilatator. Salmeterol ”2care4” skal straks seponeres, patienten undersøges, og om nødvendigt gives anden behandling (se pkt. 4.8).

De farmakologiske bivirkninger ved beta2-agonist behandling, såsom tremor, palpitationer og hovedpine er rapporteret, men de synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling. (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære påvirkninger

Kardiovaskulære påvirkninger, såsom øget systolisk blodtryk og øget puls, kan lejlighedsvis forekomme ved anvendelse af alle sympatomimetika, især ved højere doser end de anbefalede. Salmeterol skal derfor gives med forsigtighed til patienter med eksisterende hjerte-kar-sygdom.

Tyreotoksikose

Salmeterol ”2care4” bør gives med forsigtighed til patienter med tyreotoksikose.

Blodglukoseniveau

I meget sjældne tilfælde er der set forhøjet blodglukoseniveau (se pkt. 4.8), som skal tages med i overvejelserne, ved ordination til patienter med diabetes mellitus.

Hypokaliæmi

Behandling med ß2-agonister kan medføre potentielt alvorlig hypokaliæmi. Særlig forsigtighed udvises ved akut svær astma, da hypoxia og samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika kan øge risikoen for hypokaliæmi. I disse tilfælde bør kaliumindholdet i blodet måles.

Respirationsrelaterede hændelser

Data fra et stort klinisk studie (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) antyder, at afroamerikanske astmapatienter havde øget risiko for alvorlige respirationsrelaterede hændelser eller død ved anvendelse af salmeterol sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Det vides ikke, om dette er farmakogenetisk begrundet, eller det skyldes andre faktorer. Sorte patienter (af afrikansk eller afrocaribisk oprindelse) bør derfor fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis deres astmasymptomer ikke kommer under kontrol eller bliver forværret under behandlingen med Salmeterol ”2care4”.

Ketoconazol

Samtidig anvendelse af systemisk ketoconazol øger den systemiske påvirkning af salmeterol. Det kan føre til øget forekomst af systemisk påvirkning (f.eks. forlænget QT-interval og palpitationer). Samtidig anvendelse af ketoconazol eller andre potente CYP3A4-hæmmere bør derfor undgås, med mindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol (se pkt. 4.5).

Inhalationsteknik

Patienterne skal instrueres grundigt i, hvordan deres spray skal anvendes, og deres inhalationsteknik skal checkes for at sikre optimal dosering.

Da systemisk absorption hovedsageligt foregår i lungerne, kan der forekomme ændret fordeling til lungerne ved administration via spacer. Dosisjustering bør overvejes, da det eventuelt kan føre til øget risiko for systemiske bivirkninger.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Beta-adrenerge blokkere kan nedsætte eller modvirke virkningen af salmeterol. Både selektive og ikke selektive betablokkere bør kun gives på tvingende indikation.

Behandling med ß2-agonister kan medføre potentielt alvorlig hypokaliæmi. Særlig forsigtighed tilrådes ved akut svær astma, idet den hypokaliæmiske virkning kan forstærkes ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

Potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt 1 gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange daglig) hos 15 raske frivillige i 7 dage resulterede i signifikant øget plasmakoncentration af salmeterol (1,4 gange Cmax og 15 gange AUC). Dette kan føre til øget forekomst af andre systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol (f.eks. forlængelse af QT-interval og palpitationer) sammenlignet med salmeterol eller ketoconazol anvendt alene (se pkt. 4.4).

Der sås ikke klinisk signifikant påvirkning af blodtryk, hjerteslag, blodglucose og serumkalium. Samtidig administration af ketoconazol forlængede ikke salmeterols halveringstid og øgede heller ikke ved gentagne doser plasmakoncentrationen af salmeterol.

Samtidig administration af ketoconazol bør undgås, med mindre fordelene opvejer den potentielt øgede risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med salmeterol. Der er sandsynligvis en lignende risiko for interaktion i forbindelse med andre potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, telithromycin, ritonavir).

Moderate CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af erytromycin (500 mg oralt 3 gange daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret 2 gange daglig) hos 15 raske frivillige i 6 dage resulterede i let, dog ikke statistisk signifikant, øget systemisk påvirkning af salmeterol (1,4 gange Cmax og 1,2 gange AUC). Der sås ikke alvorlige bivirkninger i forbindelse med samtidig administration af erytromycin.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

En moderat mængde kliniske data fra gravide kvinder (mellem 300-1.000 graviditeter) tyder ikke på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af salmeterol.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktivitetstoksicitet undtagen ved meget høje doser, hvor der er set skader på fostret (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Salmeterol ”2care4” undgås under graviditeten.

Amning

Farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at salmeterol udskilles i mælk. En risiko for børn, der ammes, kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Salmeterol ”2care4” skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Studier med HFA 134a afslørede ingen påvirkning af reproduktion eller laktation hos voksne rotter, eller hos to på hinanden følgende generationer af rotter eller på fosterudviklingen hos rotter og kaniner.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Bivirkningerne er inddelt i henhold til organklasser og efter hyppighed.Hyppigheden defineres således: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til <1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til <1000) og meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter). Almindelige og ikke almindelige bivirkninger er generelt fundet i kliniske studier. Der er ikke taget hensyn til forekomst i placebo. Meget sjældne bivirkninger er generelt fundet fra indberetninger efter markedsføring.

Hyppigheden er vurderet ud fra anvendelse af den anbefalede dosis på 50 mikrogram to gange daglig. Hyppighed i forbindelse med 100 mikrogram to gange daglig er medtaget, hvor det har været hensigtsmæssigt.

| ***Organklasse*** | ***Bivirkning*** | ***Hyppighed*** |
| --- | --- | --- |
| ***Immunsystemet*** | ***Allergiske reaktioner, f.eks. udslæt (kløe og rødme)***  ***Anafylaktiske reaktioner, f.eks. ødem og angioødem, bronkospasme og anafylaktisk shock*** | ***Ikke almindelig***  ***Meget sjælden*** |
| ***Metabolisme og ernæring*** | ***Hypokaliæmi***  ***Hyperglykæmi*** | ***Sjælden***  ***Meget sjælden*** |
| ***Psykiske forstyrrelser*** | ***Nervøsitet  Søvnløshed/Søvnforstyrrelser*** | ***Ikke almindelig  Sjælden*** |
| ***Nervesystemet*** | ***Hovedpine (se pkt. 4.4)***  ***Tremor (se pkt. 4.4)***  ***Svimmelhed*** | ***Almindelig***  ***Almindelig  Sjælden*** |
| ***Hjerte*** | ***Palpitationer (se pkt. 4.4)***  ***Takykardi  Hjertearytmier, herunder atrieflimren, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoli*** | ***Almindelig  Ikke almindelig***  ***Meget sjælden*** |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** | ***Svælgirritation  Paradoks bronkospasme (se pkt. 4.4)*** | ***Meget sjælden  Meget sjælden*** |
| ***Mave-tarmkanalen*** | ***Kvalme*** | ***Meget sjælden*** |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** | ***Muskelkramper  Artralgi*** | ***Almindelig***  ***Meget sjælden*** |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** | ***Uspecifikke brystsmerter*** | ***Meget sjælden*** |

Typiske beta2-agonistbivirkninger, såsom tremor, hovedpine og palpitationer, er set, men de synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling. Tremor og takykardi forekommer hyppigere ved doser over 50 mikrogram to gange daglig.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer

Symptomer på overdosering med salmeterol er typisk for en overdreven beta2-adrenerg stimulering, som omfatter svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Da der desuden kan forekomme hypokaliæmi, skal der monitoreres for kaliumindhold i blodet/serumkoncentrationer. Kaliumtilskud skal overvejes.

Behandling

I tilfælde af overdosering, skal patienten have understøttende behandling og passende monitorering efter behov. Yderligere behandling gives efter klinisk behov eller i henhold til Giftlinjens anbefalinger, hvis relevant.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive beta-2-adrenoceptor agonister, salmeterol

ATC-kode: R 03 AC 12

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) beta2-agonist med en lang sidekæde, som bindes til receptorens exo-site.

Salmeterols farmakologiske egenskaber giver bedre beskyttelse mod histamin-induceret bronkiekonstriktion og giver en længerevarende bronkodilatation, som varer mindst 12 timer, end anbefalede doser af konventionelle korttidsvirkende ß2-agonister. Hos mennesker hæmmer salmeterol både umiddelbar- og senreaktion efter inhalation af allergener. Senreaktion hæmmes i over 30 timer efter en enkeltdosis, når den bronkodilaterende effekt ikke længere er tydelig. Enkeltdosering med salmeterol svækker bronkial hyperrespons. Det ser ud, som om salmeterol har en effekt ud over den bronkodilaterende, men den fulde kliniske signifikans kendes endnu ikke. Virkningsmekanismen er forskellig fra kortikosteroidernes anti-inflammatoriske virkning, og behandlingen med disse bør ikke ophøre eller nedsættes ved ordination af salmeterol.

Salmeterol er blevet undersøgt til behandling af tilstande i forbindelse med KOL, og der er vist forbedring af symptomer, lungefunktion og livskvalitet.

Kliniske studier - Astmapatienter

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART var et amerikansk 28-ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter- og parallelgruppestudie, hvor 13.176 patienter fik salmeterol (50 mikrogram 2 gange daglig), og 13.179 patienter fik placebo som tillæg til deres sædvanlige astmabehandling. Inklusionskriterierne var: ≥ 12 år, astma, behandling med astmamedicin (men ikke langtidsvirkende ß2-agonister). Anvendelse af inhalationssteroid (ICS) ved indgang til studiet blev noteret, men var ikke nødvendig for deltagelse i studiet. Primær effektparameter var det samlede antal respirationsrelaterede dødsfald og respirationsrelaterede livstruende hændelser.

De vigtigste resultater fra SMART: primær effektparameter

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Patientgrupper | Antal primære hændelser/antal patienter | | Relativ Risiko (95 % konfidens-interval) |
| salmeterol | placebo |
| Alle patienter | 50/13.176 | 36/13179 | 1,40 (0,91; 2,14) |
| Patienter, der tog ICS | 23/6127 | 19/6138 | 1,21 (0,66; 2,23) |
| Patienter, der ikke tog ICS | 27/7049 | 17/7041 | 1,60 (0,87; 2,93) |
| ***Afroamerikanske patienter*** | ***20/2366*** | ***5/2319*** | ***4,10 (1,54; 10,90)*** |

(Tallene i fed er statistisk signifikante med 95 % konfidensinterval)

De vigtigste resultater fra SMART (ICS ved baseline): Sekundære effektparametre

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Antal sekundære hændelser/antal patienter | | Relativ Risiko (95 % konfidens-interval) |
| salmeterol | placebo |
| Respirationsrelaterede dødsfald | | | |
| Patienter, der tog ICS | 10/6.127 | 5/6.138 | 2,01 (0,69; 5,86) |
| Patienter, der ikke tog ICS | 14/7.049 | 6/7.041 | 2,28 (0,88; 5,94) |
| Samlede astmarelaterede dødsfald eller livstruende hændelser | | | |
| Patienter, der tog ICS | 16/6.127 | 13/6.138 | 1,24 (0,60; 2,58) |
| **Patienter, der ikke tog ICS** | **21/7.049** | **9/7.041** | **2,39 (1,10; 5,22)** |
| Astmarelaterede dødsfald | | | |
| Patienter, der tog ICS | 4/6.127 | 3/6.138 | 1,35 (0,30; 6,04) |
| Patienter, der ikke tog ICS | 9/7.049 | 0/7.041 | \* |

(\*= kunne ikke udregnes, idet der ikke forekom hændelser i placebogruppen. Tallene i fed er statistisk signifikante med 95 % konfidensinterval. Der var statistisk signifikans i hele populationen i de sekundære effektparametre i tabellen ovenfor. Der var ikke statistisk signifikans i hele populationen i de andre sekundære effektparametre (samlede dødsfald uanset årsag eller livstruende hændelser og samlede dødsfald uanset årsag eller indlæggelser uanset årsag).

Kliniske studier - KOL-patienter

TORCH-studiet

TORCH er et 3-årigt studie, hvor man sammenlignede effekt af behandling med henholdsvis Seretide inhalationspulver i Diskos 50/500 mikrogram 2 gange daglig, salmeterol inhalationspulver i Diskos 50 mikrogram 2 gange daglig, fluticasonpropionat (FP) inhalationspulver i Diskos 500 mikrogram 2 gange daglig eller placebo på dødsfald uanset årsag hos patienter med KOL. Man randomiserede KOL-patienter med baseline (præ-bronkodilator) FEV1 < 60 % af forventet til dobbeltblindet medicinering. I studiet havde patienterne adgang til sædvanlig behandling af deres KOL-sygdom undtagen andre inhalationssteroider, langtidsvirkende bronkodilatatorer og langtidsbehandling med systemiske kortikosteroider. Man undersøgte overlevelse efter tre år for alle patienterne, uanset om de stadig fik studiemedicinen eller var gået ud af studiet. Det primære endepunkt var reduktion i antal dødsfald uanset årsag efter tre års behandling med Seretide over for placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N = 1.524** | **Salmeterol 50**  **N = 1.521** | **FP 500**  **N = 1.534** | **Seretide 50/500**  **N = 1.533** |
| Dødsfald uanset årsag (all cause mortality) over 3 år | | | | |
| Antal dødsfald (%) | 231  (15,2 %) | 205  (13,5 %) | 246  (16,0 %) | 193  (12,6 %) |
| Hazard ratio *versus* placebo (CI)\* p-værdi | N/A | 0,879  (0,73; 1,06) 0,180 | 1,060 (0,89; 1,27) 0,525 | 0,825 (0,68; 1,00 ) 0,0521 |
| Risiko ved Seretide 50/500 vs de enkelte stoffer (CI)\* p-værdi | N/A | 0,932  (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |
| 1Ikke signifikant p-værdi justeret for 2 interimanalyser af den primære effektsammenligning i en log-rank analyse, hvor patienterne blev stratificeret ud fra deres rygerstatus. | | | | |

\*Konfidensinterval

Der var en tendens til større overlevelse hos de patienter, der blev behandlet med Seretide i tre år, end hos patienterne på placebo, men resultatet var ikke statistisk signifikant (p ≤ 0,05).

Andelen af patienter, der inden tre år døde af KOL-relaterede årsager, var 6,0 % i placebogruppen, 6,1 % i salmeterolgruppen, 6,9 % hos de patienter, der fik FP, og 4,7 % hos de patienter, der fik Seretide.

Det gennemsnitlige antal moderate til svære eksacerbationer pr. år blev signifikant reduceret hos de patienter, der fik Seretide, sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gennemsnitligt 0,85 i Seretide-gruppen over for 0,97 i salmeterol-gruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette svarer til en nedsat hyppighed i antal moderate til svære eksacerbationer på 25 % (95 % CI: 19-31 %; p < 0,001) i sammenligning med placebo, 12 % over for salmeterol (95 % CI: 5-19 %, p = 0,002) og 9 % over for FP (95 % CI: 1-16 %, p = 0,024). Hyppigheden af eksacerbationerne blev signifikant reduceret med salmeterol og FP i sammenligning med placebo: henholdsvis med 15 % (95 % CI: 7-22 %; p < 0,001) og 18 % (95 % CI: 11-24 %; p < 0,001).

Helbredsrelateret livskvalitet blev forbedret i alle behandlingsregimer over for placebo målt ved ”St. George’s Respiratory Questionnaire” (SGRQ). Den gennemsnitlige forbedring ved behandling i tre år med Seretide var i sammenligning med placebo -3,1 enheder (95 % CI: -4,1- -2,1; p < 0,001), i sammenligning med salmeterol -2,2 enheder (p < 0,001) og i sammenligning med FP ‑1.2 enheder (p = 0,017). En reduktion på -4 enheder betragtes som klinisk relevant.

Estimeret sandsynlighed for i løbet af 3 år at få pneumoni indberettet som bivirkning var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for Seretide (Hazard

Ratio ved Seretide i forhold til placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33-2,01, p < 0,001). Der sås ingen stigning i pneumonirelaterede dødsfald; antal dødsfald, hvor pneumoni blev anset for at være den primære årsag hos patienter, der fik behandling i afprøvningen, var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for Seretide. Der sås ingen signifikant forskel i sandsynligheden for knoglefrakturer (5,1 % ved placebo, 5,1 % ved salmeterol, 5,4 % ved FP og 6,3 % ved Seretide; Hazard Ratio ved Seretide *versus* placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87-1,72, p=0,248).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Da salmeterol virker lokalt i lungerne, er plasmakoncentrationer ikke en indikator for terapeutisk effekt. Derudover er der kun begrænsede oplysninger om salmeterols farmakokinetik, da det er teknisk vanskeligt at måle det aktive stof i plasma på grund af de lave plasmakoncentrationer (ca. 200 pikogram/ml eller mindre) ved inhalation i terapeutiske doser.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

De eneste kliniske relevante fund, der kunne ses i dyrestudier, var virkninger forbundet med overdreven farmakologisk aktivitet.

I reproduktions- og toksicitetsundersøgelser med salmeterolxinafoat, sås der ingen påvirkning hos rotter. Hos kaniner forekom der typiskebeta2-agonistvirkninger på fostret (ganespalte, præmaturt åbne øjenlåg og knogledeformiteter) ved høje doser (ca. 20 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker, baseret på AUC-sammenligninger).

I en serie standard-genotoksicitetsundersøgelser sås der ingen toksicitet af salmeterolxinafoat.

Det er blevet påvist ved daglig anvendelse i perioder op til to år på en lang række dyrearter, at det cfc-frie drivmiddel, norfluran, ikke har nogen toksisk effekt, heller ikke på reproduktionsevne eller fosterudvikling, selv ved langt højere forstøvningskoncentrationer, end patienter sandsynligvis nogensinde vil få det.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Hjælpestoffer**

Norfluran (HFA 134a), hydrofluoroalkan, cfc-frit drivmiddel

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Beskyttelseshætten sættes på med et klik.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys, må ikke fryses.

Beholder under tryk. Må ikke udsættes for højere temperatur end 50 °C.

Trykbeholderen må ikke punkteres eller brændes, heller ikke når den er tømt.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Suspensionen er i en indvendigt lakeret, 8 ml trykbeholder i aluminium, forseglet med doseringsventil. Beholderen er monteret i et plasthylster med mundstykke og beskyttelseshætte. En inhalationsspray indeholder 120 doser.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

63304

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. december 2020