

 15. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Salmeterol "Orifarm", afdelt inhalationspulver**

**0. D.SP.NR.**

33420

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Salmeterol "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afmålt dosis (afdelt dosis) indeholder salmeterolxinafoat svarende til 50 mikrogram salmeterol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver afmålt dosis (afdelt dosis) indeholder 12 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver, afdelt

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Astma

Vedligeholdelsesbehandling i kombination med kortikosteroider til inhalation ved bronkial astma, hvor behandling alene med kortikosteroider til inhalation ikke er tilstrækkelig.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Salmeterol "Orifarm" er indiceret til behandling af patienter med KOL.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Salmeterol "Orifarm" 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 eller doseringshyppighed kun øges efter aftale med lægen.

Astma

*Voksne og unge fra 12 år:*

Den anbefalede dosis er 1 inhalation (50 mikrogram) 2 gange daglig.
Ved svær astma kan 2 inhalationer (100 mikrogram) gives 2 gange daglig.

*Børn fra 6 år:*

1 inhalation (50 mikrogram) 2 gange daglig.

*Børn fra 4-6 år:*

1 inhalation (50 mikrogram) 2 gange daglig, hvis barnet er i stand til at anvende inhalatoren korrekt.

Der foreligger ingen data vedr. anvendelse af Salmeterol "Orifarm" til børn under 4 år.

KOL

*Voksne:*

1 inhalation (50 mikrogram) 2 gange daglig.

*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

Salmeterol "Orifarm" er kun til inhalation.

*Brugervejledning:*

Enheden åbnes og klargøres ved at skubbe håndtaget. Derefter sættes mundstykket i munden, og læberne lukkes om det. Dosis kan nu inhaleres og enheden lukkes efter brug. Selvom inhalatoren bruges korrekt, kan patienten muligvis ikke smage eller føle pulveret på tungen.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling af astma bør følge et trinvist skema.

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

Salmeterol kan ikke erstatte orale steroider eller inhalationssteroider ved astma, men Salmeterol "Orifarm" 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 ved brug as salmeterol.

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

Selvom Salmeterol "Orifarm" kan ordineres som tillægsbehandling, når behandling med inhalationssteroider ikke fører til tilstrækkelig astmakontrol, bør patienter ikke påbegynde behandling med Salmeterol "Orifarm" 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. 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.

Pludselig og tiltagende forværring af astmasymptomer er potentielt livstruende og patienten skal snarest tilses af en læge. Det bør overvejes at øge steroiddosis. Under disse omstændigheder kan daglig peak flow-overvågning være tilrådelig. Vedligeholdelsesbehandling af astma med salmeterol bør ske i kombination med inhalationssteroider eller orale steroider. Langtidsvirkende bronkodilatatorer bør ikke være den eneste eller primære vedligeholdelsesbehandling af astma (se pkt. 4.1).

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at nedsætte dosis. Det er vigtigt, at patienten monitoreres jævnligt, mens behandlingen trappes ned. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Paradoks bronkospasme

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

De farmakologiske bivirkninger ved beta-2 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 bør gives med forsigtighed til patienter med tyreotoksikose.

Blodglucoseniveau

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

Hypokaliæmi

Behandling med beta-2-agonister kan medføre potentielt alvorlig hypokaliæmi. Særlig forsigtighed tilrådes ved akut svær astma, da hypoxi 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) antydede, 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 bedes om at fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis deres astmasymptomer ikke kommer under kontrol eller forværres under behandlingen med Salmeterol "Orifarm".

Potent CYP3A4 inhibitors

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

Inhalationsteknik

Patienterne bør instrueres i korrekt anvendelse af deres inhalator, og deres inhalations­teknik skal kontrolleres for at sikre optimal levering af den inhalerede medicin til lungerne.

Hjælpestof

Salmeterol "Orifarm" indeholder op til 12 mg lactosemonohydrat pr. dosis. Denne mængde giver normalt ikke problemer hos personer med lactoseintolerans. Hjælpestoffet lactose indeholder små mængder mælkeproteiner, som kan forårsage allergiske reaktioner.

**4.5 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 undgås, medmindre der er tvingende årsager for deres brug.

Samtidig anvendelse af andre lægemidler indholdende beta‑adrenerge stoffer kan have en potentiel additiv effekt. Behandling med beta-2-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 QTc-interval og palpitationer) sammenlignet med salmeterol eller ketoconazol anvendt alene (se pkt. 4.4).

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

Samtidig administration af ketoconazol bør undgås, medmindre 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.

**4.6 Fertilitet, 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 nogle skadelige effekter på fostret (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Salmeterol "Orifarm" 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 "Orifarm" 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.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 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).

Meget almindelige, 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.

De følgende hyppigheder 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.

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer:Udslæt (kløe og rødme)Anafylaktiske reaktioner, f.eks. ødem og angioødem, bronkospasme og anafylaktisk shock | Ikke almindeligMeget sjælden  |
| Metabolisme og ernæring | HypokaliæmiHyperglykæmi | SjældenMeget sjælden |
| Psykiske forstyrrelser | NervøsitetSøvnløshed/Søvnforstyrrelser | Ikke almindeligSjælden |
| Nervesystemet | Hovedpine (se pkt. 4.4)Tremor (se pkt. 4.4)Svimmelhed | AlmindeligAlmindeligSjælden |
| Hjerte | Palpitationer (se pkt. 4.4)TakykardiHjertearytmier, herunder atrieflimren, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoli | AlmindeligIkke almindeligMeget sjælden |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Orofaryngeal irritationParadoks bronkospasme (se pkt. 4.4) | Meget sjældenMeget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Meget sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | MuskelkramperArtralgi | AlmindeligMeget sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Uspecifikke brystsmerter | Meget sjælden |

De farmakologiske bivirkninger ved beta-2-agonist behandling, såsom tremor, hovedpine og palpitationer, er set, men de synes at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling. Ved normal dosis forekommer tremor, palpitationer, og muskelkramper ved 1-2 % af patienterne. Tremor og takykardi forekommer hyppigere ved doser over 50 mikrogram to gange daglig. Forhøjede blodsukkerniveauer er rapporterede i meget sjældne tilfælde (se pkt. 4.4)

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Symptomer på overdosering med 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.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive beta-2-adrenoceptor agonister, salmeterol, ATC-kode: R03AC12.

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) beta-2-agonist med en lang sidekæde, som bindes til receptorens exo-site.

Salmeterol reducerer bronkokonstriktion og bronkial reaktivitet i mindst 12 timer.

Effekten indtræder indenfor 10-20 minutter efter inhaleret dosis og den maksimale effekt opnås efter 2-3 timer. Ved regelmæssig brug er opnås mindre bronkokonstriktion igennem dagen.

Salmeterol mikroniseres og blandes med lactose i inhalationspulveret. Størstedelen af partiklerne er mindre end 5 mikrometer. Inhalationsteknikken fungerer selv med et lavt inspirationsflow.

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 en beta-agonist). Anvendelse af inhalationssteroid (ICS) ved indgang til studiet blev noteret, men var ikke nødvendig for deltagelse i studiet. Det primære effektparameter var det samlede antal respirationsrelaterede dødsfald og respirationsrelaterede livstruende hændelser.

De vigtigste resultater fra SMART: primær effektparameter

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientgruppe  | Antal primære hændelser/antal patienter | Relativ Risiko(95 % konfidens-interval) |
| Salmeterol  | Placebo  |
| Alle patienter | 50/13.176 | 36/13.179 | 1,40 (0,91; 2,14) |
| Patienter, der tog ICS  | 23/6.127 | 19/6.138 | 1,21 (0,66; 2,23) |
| Patienter, der ikke tog ICS  | 27/7.049 | 17/7.041 | 1,60 (0,87; 2,93) |
| **Afroamerikanske patienter**  | **20/2.366** | **5/2.319** | **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 salmeterol og fluticasonpropionat (FP) 50/500 mikrogram 2 gange daglig, salmeterol 50 mikrogram 2 gange daglig, fluticasonpropionat 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 var ophørt med studiemedicinen. Det primære endepunkt var reduktion i antal dødsfald uanset årsag efter tre års behandling med Seretide over for placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | PlaceboN = 1.524 | Salmeterol 50N = 1.521 | FP 500N = 1.534 | Salmeterol og fluticasonpropionat  50/500N = 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 |
| Hazard ratio 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 |

1 Ikke 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 salmeterol og fluticasonpropionat i tre år, sammenlignet med 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 salmeterol og fluticasonpropionat.

Det gennemsnitlige antal moderate til svære eksacerbationer pr. år blev signifikant reduceret hos de patienter, der fik salmeterol og fluticasonpropionat, sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gennemsnitligt 0,85 i salmeterol og fluticasonpropionat 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.

Den estimerede sandsynlighed for i løbet af 3 år at få pneumoni indberettet som komplikation var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for salmeterol og fluticasonpropionat (Hazard Ratio ved salmeterol og fluticasonpropionat 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 salmeterol og fluticasonpropionat. 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 salmeterol og fluticasonpropionat; Hazard Ratio ved salmeterol og fluticasonpropionat *versus* placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87-1,72, p=0,248).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Salmeterol virker lokalt i lungerne og derfor 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.

Efter inhalation dissocierer salmeterolxinafoate i lungerne. Herefter dannes en syreform af xinafoate som har en halveringstid på omkring 10 dage. Salmeterol metaboliseres i leveren til flere metabolitter. En af disse, en hydroxymetabolit er ækvipotent til salmeterol. Plasmakoncentrationen af metabolitten ved gentagen dosering er ukendt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Dyrestudier har kun vist embryonal toksicitet ved høje eksponeringsniveauer af salmeterolxinafoat.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactose (som indeholder mælkeproteiner).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Inhalationspulveret er placeret i blistre på en OPA/Alu/PVC-basisstrimmel, med en papir/PET/Alu-lakeret lågfoliestrimmel placeret i plastikbeholderen med mundstykke og dosistæller. Inhalatoren indeholder en foliestrimmel med 60 regelmæssigt placerede blistre.

Salmeterol "Orifarm" fås i papbeholdere, som indeholder:

1 × 60 doser

180 (3 × 60) doser

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Salmeterol "Orifarm" frigiver et pulver, som inhaleres ned i lungerne. Salmeterol "Orifarm" er forsynet med en dosistæller, som viser det resterende antal doser

1. For at åbne Salmeterol "Orifarm", hold inhalatoren som vist på billedet. Skub tommelfingergrebet i samme retning som pilene viser, helt i bund. Du vil hører et klik. Dette vil åbne et lille hul i mundstykket.



1. Hold Salmeterol "Orifarm" med mundstykket ind imod dig. Du kan enten holde den i højre eller venstre hånd. Skub håndtaget væk fra dig, helt i bund, indtil du hører et klik. Nu er der klargjort en dosis i mundstykket.



Hver gang håndtaget trækkes tilbage, bliver der åbnet en blister indeni, og der klargøres pulver til inhalationen. Du må ikke lege med håndtaget, da dette vil medføre åbning af blistre, og spild af lægemidlet.

1. Hold Salmeterol "Orifarm" væk fra munden, og foretag den dybeste udånding, du finder behagelig. Ånd ikke ud i Salmeterol "Orifarm".
2. Placér mundstykket mellem læberne. Foretag en lang, jævn indånding gennem Salmeterol "Orifarm", ikke gennem næsen.

Fjern Salmeterol "Orifarm" fra munden.

Hold vejret i cirka 10 sekunder, eller så længe som det er behageligt.

Pust langsomt ud.



1. For at lukke Salmeterol "Orifarm", skub tommelfingergrebet tilbage mod dig selv, helt i bund, indtil du hører et klik. Håndtaget tilbage til startpositionen og nulstilles. Salmeterol "Orifarm" er nu klar til brug igen.



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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69414

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. februar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-