

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver afmålt dosis indeholder 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram fluticasonpropionat.

Hver leveret dosis (dosis fra mundstykket) indeholder 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram fluticasonpropionat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver dosis indeholder ca. 10 milligram lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver.

Hvidt pulver.

Hvid inhalator med et halvgennemsigtigt gult låg over mundstykket.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aerivio Spiromax er kun indiceret til voksne i alderen 18 år og derover.

Astma

Aerivio Spiromax er indiceret til regelmæssig behandling af patienter med svær astma, hvor anvendelse af et kombinationspræparat (inhaleret kortikosteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist) er hensigtsmæssig:

- patienter, hvis astma ikke i tilstrækkelig grad kontrolleres med et kortikosteroid-kombinationspræparat af en lavere styrke
- eller
- patienter, hvis astma allerede kontrolleres med højdosis inhaleret kortikosteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Aerivio Spiromax er indiceret til symptomatisk behandling af KOL-patienter med FEV₁ <60 % af forventet normal (før bronkodilatator) og en anamnese med gentagne eksacerbationer, og hvor patienterne har signifikante symptomer trods regelmæssig behandling med bronkodilatator.

4.2 Dosering og administration

Aerivio Spiromax er kun indiceret til voksne på 18 år og derover.

Aerivio Spiromax er ikke indiceret til børn på 12 år eller yngre eller til unge i alderen 13 til 17 år.

Dosering

Administration: Til inhalation.

Patienterne skal informeres om, at Aerivio Spiromax skal bruges dagligt for at få optimal fordel af præparatet, også i perioder uden symptomer.

Patienterne skal kontrolleres jævnligt af en læge, så den styrke af salmeterol/fluticasonpropionat-inhalatoren, som de får, forbliver optimal, og denne må kun ændres af lægen. **Dosis skal titreres til den laveste dosis, hvor der opretholdes en effektiv kontrol af symptomerne.** Aerivio Spiromax er ikke tilgængelig på markedet i styrker under 50/500 mikrogram. Når det er hensigtsmæssigt at titrere ned til en lavere styrke, der ikke findes for Aerivio Spiromax, er det nødvendigt at ændre til en fastdosiskombination af salmeterol og fluticasonpropionat, der indeholder en lavere dosis inhaleret kortikosteroid.

Patienterne skal have en salmeterol/fluticasonpropionat-inhalator, der indeholder fluticasonpropionat i en styrke, der passer til sværhedsgraden af deres sygdom. Aerivio Spiromax er kun hensigtsmæssig til behandling af patienter med svær astma. Hvis en patient har brug for doser, der ligger uden for det anbefalede regime, skal der ordineres passende doser β_2 -agonist og/eller kortikosteroid.

Anbefalede doser

Astma

Voksne i alderen 18 år og derover.

Én inhalation med 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt.

Når der er opnået astmakontrol, skal behandlingen vurderes, og det skal overvejes, om patienten skal trappes ned til en fastdosiskombination med salmeterol og fluticasonpropionat, der indeholder en lavere dosis inhaleret kortikosteroid, og i sidste ende til en behandling kun med inhaleret kortikosteroid. Det er vigtigt at vurdere patienten regelmæssigt, mens behandlingen trappes ned.

Når et eller to af kriterierne for sværhedsgrad mangler, er der ikke blevet vist en klar fordel ved kombinationsbehandling som førstevalgs-vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med inhaleret fluticasonpropionat alene. Generelt er inhalationssteroid stadig førstevalgsbehandling for de fleste patienter.

Aerivio Spiromax er kun til behandling af patienter med svær astma. Det må ikke anvendes til behandling af patienter med let til moderat astma eller til at påbegynde behandlingen hos patienter med svær astma, medmindre behovet for højdosis kortikosteroid sammen med en langtidsvirkende β_2 -agonist tidligere er blevet påvist.

Aerivio Spiromax er ikke beregnet til behandling af astma hos patienter, hvor det er første gang, der er behov for en fastdosiskombination af salmeterol og fluticasonpropionat. Patienterne bør starte behandlingen med en fastdosiskombination, der indeholder en lavere dosis kortikosteroid, hvorefter kortikosteroiddosis trappes op, indtil der opnås astmakontrol. Når der er opnået astmakontrol, skal behandlingen vurderes regelmæssigt, og dosis af inhaleret kortikosteroid nedtrappes hensigtsmæssigt for at opretholde sygdomskontrol.

Hos patienter med svær astma anbefales det, at en passende dosering af inhaleret kortikosteroid fastlægges, før en fastdosiskombination anvendes.

Pædiatrisk population

Aerivio Spiromax bør hverken anvendes til børn på 12 år eller yngre eller til unge i alderen 13 til 17 år. Aerivio Spiromax' sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

KOL

En inhalation med 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram fluticasonpropionat to gange dagligt.

Særlige patientgrupper

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

Der foreligger ingen data om anvendelse af Aerivio Spiromax hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration/brugervejledning

Spiromax-inhalatoren er en åndedrætsaktiveret inspiratorisk flowdrevet inhalator, hvilket betyder, at de aktive stoffer leveres til luftvejene, når patienten inhalerer gennem mundstykket. Det er blevet vist, at patienter med svær astma og KOL kan generere en tilstrækkelig inspiratorisk flowhastighed, når de tager en kraftig indånding gennem Spiromax-inhalatoren, til at muliggøre levering af den påkrævede terapeutiske dosis i lungerne (se også "Maksimal inspiratorisk flowhastighed gennem Spiromax-inhalationsdevice" i pkt. 5.1).

Nødvendig oplæring

Aerivio Spiromax skal anvendes korrekt for at opnå en effektiv behandling. Derfor skal patienterne informeres om at læse indlægssedlen grundigt og følge de angivne brugeranvisninger i indlægssedlen. Alle patienter bør få undervisning af lægen eller sundhedspersonalet i, hvordan de skal anvende Aerivio Spiromax. Dette er for at sikre, at patienterne forstår, hvordan de skal anvende inhalatoren korrekt, og så de forstår nødvendigheden af at trække vejret kraftigt ind, når de inhalerer, for at få den nødvendige dosis. Det er vigtigt at inhalere kraftigt for at sikre optimal dosering.

Anvendelsen af Aerivio Spiromax følger tre simple trin: åbning, indånding og lukning som beskrevet nedenfor.

Åbning: Hold Spiromax med mundstykkets låg nedad og åbn låget på mundstykket ved at folde det ned, indtil mundstykket er helt åbnet, og der høres et klik.

Indånding: Pust roligt ud (så længe, det er behageligt). Pust ikke ud gennem inhalatoren. Placer mundstykket mellem tænderne med læberne lukket rundt om mundstykket, men bid ikke i inhalatorens mundstykke. Træk vejret **kraftigt** og dybt ind gennem mundstykket. Fjern Spiromax-inhalatoren fra munden og hold vejret i 10 sekunder eller så længe, det føles behageligt.

Lukning: Pust roligt ud og luk låget på mundstykket.

Patienterne må ikke blokere luftventilerne på noget tidspunkt eller puste ud gennem Spiromax-inhalatoren, når de forbereder trinnet "Indånding". Patienterne behøver ikke at ryste inhalatoren før brug.

Patienterne skal også informeres om at skylle munden med vand og spytte vandet ud og/eller børste tænder efter inhalation (se pkt. 4.4).

Patienterne registrerer muligvis en smag, når de bruger Aerivio Spiromax. Dette skyldes hjælpestoffet lactose.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Aerivio Spiromax er kun til behandling af patienter med svær astma. Det bør ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer, hvor der er behov for en hurtigt- og kortvirkende bronkodilatator. Patienterne skal rådes til altid at have deres inhalator på sig, så den kan anvendes til lindring af akutte anfald.

Patienterne må ikke starte behandling med Aerivio Spiromax under en eksacerbation, eller hvis de har signifikant eller akut forværring.

Der kan opstå alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer under behandling med Aerivio Spiromax. Patienterne skal informeres om at fortsætte behandlingen, men at søge læge, hvis astmasymptomerne bliver ved med at være ukontrollerede, eller hvis de forværres, efter behandling med Aerivio Spiromax påbegyndes.

Et øget behov for anvendelse af anfaldsmedicin (kortvirkende bronkodilatorer) eller nedsat respons på anfaldsmedicin indikerer en dårligere astmakontrol, og patienten skal evalueres af en læge.

Pludselig og tiltagende forværring af astmakontrollen er potentielt livstruende, og patienten skal evalueres under et akut lægebesøg. Det bør overvejes at intensivere kortikosteroidbehandlingen.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af inhaleret kortikosteroid, og det er derfor nødvendigt at ændre til en fastdosiskombination af salmeterol og fluticasonpropionat, der indeholder en lavere dosis inhaleret kortikosteroid. Det er vigtigt at vurdere patienterne regelmæssigt, mens behandlingen trappes ned. Der bør anvendes den lavest mulige dosis inhaleret kortikosteroid.

KOL

Behandling med systemisk kortikosteroid er typisk nødvendig til patienter med KOL, der oplever eksacerbationer, og derfor bør patienterne informeres om at søge lægehjælp, hvis symptomerne forværres med Aerivio Spiromax.

Behandlingsophør

På grund af risikoen for eksacerbationer bør behandling med Aerivio Spiromax ikke stoppes pludseligt hos patienter med astma. Behandlingen bør nedtrappes under lægens opsyn. Patienter med KOL bør være under opsyn af en læge, da behandlingsophøret også kan være forbundet med symptomatisk dekomensation.

Forsigtighed ved særlige sygdomme

Der skal udvises forsigtighed ved administration af Aerivio Spiromax hos patienter med aktiv eller latent lungetuberkulose eller med svampeinfektioner, virale infektioner eller andre infektioner i luftvejene. Passende behandling skal iværksættes omgående, hvis det er indiceret.

I sjældne tilfælde kan Aerivio Spiromax ved høje terapeutiske doser forårsage hjertearytmi, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimmer, og en let, forbigående reduktion i serumkalium. Aerivio Spiromax skal anvendes med forsigtighed til patienter med svære hjerte-kar-sygdomme eller forstyrrelser i hjerterytmen samt hos patienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ikke korrigeret hypokaliæmi og patienter disponeret for lav serumkalium.

Der har været meget sjældne indberetninger om forhøjede niveauer af blodglucose (se pkt. 4.8), og dette skal tages i betragtning ved ordination til patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Paradoks bronkospasme

Der kan opstå paradoks bronkospasme med akut forværret hvæsende vejrtrækning og åndenød efter dosering. Paradoks bronkospasme responderer på en hurtigtvirkende bronkodilator og skal behandles omgående. Aerivio Spiromax skal omgående seponeres og patienten vurderes med iværksættelse af alternativ behandling, hvis det er nødvendigt.

Beta₂-agonister

De farmakologiske virkninger af behandling med β_2 -agonister, såsom tremor, palpitationer og hovedpine, er blevet rapporteret med en tendens til at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling.

Systemiske virkninger

Der kan opstå systemiske virkninger med alle inhalerede kortikosteroider, der ordineres i længere perioder, specielt ved høje doser. Disse virkninger er langt mindre sandsynlige end ved orale kortikosteroider. Mulige

systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, adrenal suppression, nedsat knoglemineraltæthed, katarakt og glaukom samt sjældnere en række psykiske eller adfærdsmæssige virkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn) (se underafsnittet "Pædiatrisk population" nedenfor for oplysninger om systemiske virkninger af inhalerede kortikosteroider hos børn og unge). **Det er derfor vigtigt, at patienten vurderes regelmæssigt, og at dosis af inhaleret kortikosteroid reduceres til den laveste dosis, der kan opretholde en effektiv astmakontrol.**

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Binyrebarkfunktion

Langvarig behandling af patienter med høje doser inhalerede kortikosteroider kan føre til adrenal suppression og akut adrenal krise. Der er også beskrevet meget sjældne tilfælde af adrenal suppression og akut adrenal krise med fluticasonpropionatdoser fra 500 til under 1.000 mikrogram. Situationer med potentiale for at udløse en akut adrenal krise omfatter traume, operation, infektion eller hurtig dosisnedsættelse. Symptomerne herpå er typisk vage og kan omfatte anoreksi, abdominalsmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, nedsat bevidsthedsniveau, hypoglykæmi og krampeanfald. Det bør overvejes at tilføje dækning med systemisk kortikosteroid i stressperioder eller i forbindelse med operation.

Hensigten med behandling med inhaleret fluticasonpropionat er at minimere behovet for orale steroider, men patienter, der skifter fra oralt steroid, kan have risiko for en nedsat adrenal reserve i en betragtelig periode. Disse patienter bør derfor behandles med særlig forsigtighed, og binyrebarkfunktionen bør monitoreres regelmæssigt. Patienter, der tidligere har haft behov for krisebehandling med høje kortikosteroiddoser, kan også være i risikogruppe. Denne risiko for binyrebarksuppression skal altid tages i betragtning i akutte og elektive situationer, som kan være stressfremkaldende, og passende kortikosteroidbehandling skal overvejes. Afhængigt af graden af binyrebarksuppression kan specialistrådgivning være nødvendig før planlagte indgreb.

Interaktioner med andre lægemidler

Ritonavir kan i høj grad øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Samtidig anvendelse skal derfor undgås, medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen for systemiske steroidbivirkninger. Der er også øget risiko for systemiske bivirkninger ved kombination af fluticasonpropionat og andre potente CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

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

Luftvejsinfektioner

Der blev hyppigere rapporteret nedre luftvejsinfektioner (især pneumoni og bronkitis) i TORCH-studiet, hvor patienter med KOL fik salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 mikrogram to gange dagligt *versus* placebo, samt i studierne SCO40043 og SCO100250, der sammenlignede en lavere dosis af salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt (en dosis, der ikke er godkendt til KOL) *versus* salmeterol 50 mikrogram to gange dagligt alene (se pkt. 4.8 og pkt. 5.1). Forekomsten af pneumoni i gruppen med salmeterol/fluticasonpropionat var sammenlignelig på tværs af alle studierne. I TORCH-studiet havde ældre patienter, patienter med et lavere BMI (*body mass index*) (<25 kg/m²) og patienter med meget svær sygdom (FEV₁<30 % forventet) den største risiko for at udvikle pneumoni, uanset behandling.

Læger skal være opmærksomme på eventuel udvikling af pneumoni og andre nedre luftvejsinfektioner hos patienter med KOL, da de kliniske tegn på sådanne infektioner og på eksacerbationer ofte overlapper. Hvis en patient med svær KOL har fået pneumoni, skal behandlingen med Aerivio Spiromax revurderes.

Pneumoni hos patienter med KOL

En øget forekomst af pneumoni, herunder indlæggelseskrævende pneumoni, er blevet observeret hos patienter med KOL, der fik inhalerede kortikosteroider. Der er visse tegn på en øget risiko for pneumoni med stigende steroidal doser, men det er ikke endegyldigt blevet vist i alle studier.

Der er ikke endegyldigt klinisk bevis for en forskel i risikoen for pneumoni blandt de forskellige klasser af inhalerede kortikosteroider.

Lægen skal forblive opmærksom på risikoen for pneumoni hos patienter med KOL, da de kliniske symptomer ved denne infektion kan forveksles med symptomerne på en KOL-eksacerbation. Hvis en patient med svær KOL har fået pneumoni, skal behandlingen med Aerivio Spiromax evalueres igen.

Risikofaktorer for pneumoni hos patienter med KOL omfatter aktuel rygning, højere alder, lavt BMI og svær KOL.

Etniske populationer

Data fra et større klinisk studie (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART*) tydede på, at afroamerikanske patienter havde en større risiko for alvorlige luftvejsrelaterede bivirkninger eller død ved anvendelse af salmeterol, sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Det er ukendt, om det skyldtes farmakogenetiske forskelle eller andre faktorer. Patienter af sort afrikansk eller afrocaribisk oprindelse bør derfor informeres om, at de skal fortsætte behandlingen, men søge lægehjælp, hvis astmasymptomerne fortsat er ukontrollerede under behandling med Aerivio Spiromax, eller hvis de forværres.

Pædiatrisk population

Aerivio Spiromax er ikke indiceret til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.2). Det bør imidlertid bemærkes, at børn og unge under 16 år, der tager høje doser fluticasonpropionat (typisk ≥ 1.000 mikrogram/dag), kan have en særlig risiko. Der kan opstå systemiske virkninger, især ved høje doser ordineret i længere perioder. Mulige systemiske virkninger omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, adrenal suppression, akut adrenal krise og væksthæmning og sjældnere en række forskellige psykiske eller adfærdsmæssige virkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression. Det bør overvejes at henvise barnet eller den unge til en pædiatrisk lungespecialist. Det anbefales at måle højden regelmæssigt på børn i langtidsbehandling med inhalerede kortikosteroider. Dosis af det inhalerede kortikosteroid skal altid reduceres til den laveste dosis, der kan opretholde en effektiv astmakontrol.

Orale infektioner

Fluticasonpropionat kan forårsage hæshed og candidiasis i mund og svælg og sjældent i øsofagus hos nogle patienter. Både hæshed og forekomst af candidiasis i mund og svælg kan mindskes ved at skylle munden med vand og spytte vandet ud og/eller børste tænder efter inhalation. Symptomatisk candidiasis i mund og svælg kan behandles topikalt, mens behandlingen med Aerivio Spiromax fortsættes.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med alvorlig lactoseintolerans bør anvende dette lægemiddel med forsigtighed, og patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende det. Hjælpstoffet lactose kan indeholde små mængder mælkeprotein, som kan medføre allergiske reaktioner hos patienter, der lider af alvorlig overfølsomhed eller allergi over for mælkeprotein.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Betablokkere kan svække virkningen af salmeterol eller have en antagonistisk virkning. Både ikke-selektive og selektive β -blokkere bør undgås, medmindre der er vigtige grunde til, at de anvendes. Behandling med β_2 -agonister kan medføre potentielt alvorlig hypokaliæmi. Der rådes til særlig forsigtighed ved akut svær astma, da hypokaliæmi kan forstærkes ved samtidig behandling med xanthinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig anvendelse af andre β -adrenerge lægemidler kan have en potentielt additiv virkning.

Salmeterol

Potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg oralt en gang dagligt) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret to gange dagligt) i 7 dage hos 15 raske personer medførte signifikant øget plasma-eksponering af salmeterol (1,4 gange C_{max} og 15 gange AUC). Dette kan medføre en øget forekomst af andre systemiske bivirkninger ved salmeterol (f.eks. forlænget QTc-interval og palpitationer) sammenlignet med behandling med salmeterol eller ketoconazol alene (se pkt. 4.4).

Der sås ikke klinisk signifikante virkninger på blodtryk, hjerterefrekvens, blodglucose og serumkalium. Samtidig administration af ketoconazol forlængede ikke salmeterols eliminationshalveringstid og øgede heller ikke akkumulationen af salmeterol ved gentagne doser.

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

Moderate CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af erythromycin (500 mg oralt tre gange dagligt) og salmeterol (50 mikrogram inhaleret to gange dagligt) i 6 dage hos 15 raske personer medførte en lille, men ikke statistisk signifikant forhøjelse i eksponeringen for salmeterol (1,4 gange C_{max} og 1,2 gange AUC). Samtidig administration af erythromycin var ikke forbundet med alvorlige bivirkninger.

Fluticasonpropionat

Under normale omstændigheder opnås lave plasmakoncentrationer af fluticasonpropionat efter inhalation på grund af udtalt *first pass*-metabolisme og høj systemisk clearance medieret af CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er klinisk signifikante interaktioner forårsaget af fluticasonpropionat ikke sandsynlige.

I et interaktionsstudie med intranasalt fluticasonpropionat hos raske personer øgede ritonavir (en højpotent CYP3A4-hæmmer) 100 mg to gange dagligt plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat flere hundrede gange, hvilket resulterede i markant reducerede cortisolkoncentrationer i serum. Der mangler oplysninger om denne interaktion for inhaleret fluticasonpropionat, men en markant forhøjelse af plasma-fluticasonpropionat forventes. Der er blevet rapporteret tilfælde af Cushings syndrom og adrenal suppression. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske steroidbivirkninger.

I et lille studie med raske frivillige personer øgede den mindre potente CYP3A-hæmmer ketoconazol eksponeringen for fluticasonpropionat med 150 % efter en enkelt inhalation. Dette medførte en større reduktion af plasma-cortisol sammenlignet med fluticasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A-hæmmere, såsom itraconazol, og moderate CYP3A-hæmmere, såsom erythromycin, forventes også at øge den systemiske eksponering for fluticasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Forsigtighed anbefales, og langtidsbehandling med sådanne lægemidler bør så vidt muligt undgås.

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra anvendelse af salmeterol og fluticasonpropionat hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af salmeterol og fluticasonpropionat. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter administration af β_2 -agonister og glukokortikoider (se pkt. 5.3).

Administration af Aerivio Spiromax til gravide kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen opvejer alle mulige risici for fosteret.

Den laveste effektive dosis af fluticasonpropionat, der er nødvendig for at opretholde en tilstrækkelig astmakontrol, skal anvendes ved behandling af gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om salmeterol og fluticasonpropionat /metabolitter udskilles i human mælk.

Studier har vist, at salmeterol og fluticasonpropionat og deres metabolitter udskilles i mælk hos diegivende rotter.

En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Aerivio Spiromax skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for mennesker. Dyrestudier viste imidlertid ingen indvirkning af salmeterol eller fluticasonpropionat på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Aerivio Spiromax påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Da Aerivio Spiromax indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, må der forventes samme type og sværhedsgrad af bivirkninger som ved administration af hvert af disse aktive stoffer. Der er ikke forekommet yderligere bivirkninger efter samtidig administration af de to aktive stoffer.

Bivirkninger, som er blevet forbundet med salmeterol/fluticasonpropionat, er opstillet nedenfor, anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppighederne blev afledt fra data fra kliniske studier. Der er ikke taget hensyn til hyppigheden i placebogruppen.

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Candidiasis i mund og svælg	Almindelig
	Pneumoni (hos KOL-patienter)	Almindelig ^{1,3,5}
	Bronkitis	Almindelig ^{1,3}
	Øsofageal candidiasis	Sjælden
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner med følgende manifestationer:	
	Kutane overfølsomhedsreaktioner	Ikke almindelig
	Angioødem (primært i ansigt og orofaryngealt ødem)	Sjældne
	Luftvejssymptomer (dyspnø)	Ikke almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
	Luftvejssymptomer (bronkospasme) Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	Sjælden Sjælden
Det endokrine system	Cushings syndrom, cushingoide træk, adrenal suppression, væksthæmning hos børn og unge, nedsat knoglemineraltæthed	Sjælden ⁴
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi Hyperglykæmi	Almindelig ³ Ikke almindelig ⁴
Psykiske forstyrrelser	Angst Søvnforstyrrelser Adfærdsmæssige ændringer, herunder psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (især hos børn) Depression, aggression (især hos børn)	Ikke almindelig Ikke almindelig Sjælden Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine Tremor	Meget almindelig ¹ Ikke almindelig
Øjne	Katarakt Glaukom Sløret syn (se også pkt. 4.4)	Ikke almindelig Sjælden ⁴ Ikke kendt
Hjerte	Palpitationer Takykardi Hjertearytmier (herunder supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler). Atrieflimmer Angina pectoris	Ikke almindelig Ikke almindelig Sjælden Ikke almindelig Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Nasofaryngitis Svælgirritation Hæshed/dysfoni Sinuitis Paradoks bronkospasme	Meget almindelig ^{2,3} Almindelig Almindelig Almindelig ^{1,3} Sjælden ⁴
Hud og subkutane væv	Kontusioner	Almindelig ^{1,3}

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelkramper	Almindelig
	Fraktur pga. traume	Almindelig ^{1,3}
	Artralgi	Almindelig
	Myalgi	Almindelig

1. Rapporteret med hyppigheden ”almindelig” ved placebo
2. Rapporteret med hyppigheden ”meget almindelig” ved placebo
3. Rapporteret over 3 år i et KOL-studie
4. Se pkt. 4.4.
5. Se pkt. 5.1.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De farmakologiske virkninger ved behandling med β_2 -agonister, såsom tremor, palpitationer og hovedpine, er blevet rapporteret med en tendens til at være forbigående og aftagende ved regelmæssig behandling.

Der kan opstå paradoks bronkospasme med akut forværret hvæsende vejrtrækning og åndenød efter dosering. Paradoks bronkospasme responderer på en hurtigtvirkende bronkodilatator og skal behandles omgående. Aerivio Spiromax skal omgående seponeres og patienten vurderes med iværksættelse af alternativ behandling, hvis det er nødvendigt.

Fluticasonpropionat kan forårsage hæshed og candidiasis i mund og svælg og sjældent i øsofagus hos nogle patienter. Både hæshed og forekomst af candidiasis i mund og svælg kan mindskes ved at skylle munden med vand og spytte vandet ud og/eller børste tænder efter inhalation. Symptomatisk candidiasis i mund og svælg kan behandles med topikal svampebehandling, mens behandlingen med Aerivio Spiromax fortsættes.

Pædiatrisk population

Aerivio Spiromax er ikke indiceret til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.2). Mulige systemiske bivirkninger i disse aldersgrupper omfatter Cushings syndrom, cushingoide træk, adrenal suppression og væksthæmning (se pkt. 4.4). Børn kan også opleve angst, søvnforstyrrelser og adfærdsendringer, herunder hyperaktivitet og irritabilitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier om overdosering af Aerivio Spiromax. Data for overdosering med de to aktive stoffer er anført nedenfor.

Salmeterol

Symptomer på overdosering med salmeterol er svimmelhed, forhøjet systolisk blodtryk, tremor, hovedpine og takykardi. Hvis Aerivio Spiromax skal seponeres som følge af overdosering af β -agonistkomponenten i lægemidlet, bør det overvejes at give passende erstatningsbehandling med steroid. Desuden kan der opstå hypokaliæmi, hvorfor serumkalium skal monitoreres. Der bør overvejes at give kaliumtilskud.

Fluticasonpropionat

Akut: Akut inhalation af fluticasonpropionat i højere dosis end de anbefalede doser kan medføre midlertidig binyrebarksuppression. Dette nødvendiggør ikke en krisehandling, da den adrenale funktion generhverves i løbet af få dage, hvilket kan verificeres ved måling af plasma-cortisol.

Kronisk overdosering: Den adrenale reserve bør monitoreres, og systemisk kortikosteroidbehandling kan være nødvendig. Efter stabilisering bør behandlingen fortsætte med inhaleret kortikosteroid i den anbefalede dosering. Se pkt. 4.4. "Binyrebarkfunktion".

Både i tilfælde af akut og kronisk overdosering med fluticasonpropionat bør behandlingen med Aerivio Spiromax fortsætte med en passende dosis med henblik på symptomkontrol.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv luftvejssygdom, adrenergika i kombination med kortikosteroider/andre lægemidler ekskl. antikolinergika, ATC-kode: R03AK06

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Aerivio Spiromax indeholder salmeterol og fluticasonpropionat, der har forskellige virkningsmekanismer. Virkningsmekanismen for hvert af stofferne er beskrevet nedenfor.

Salmeterol

Salmeterol er en selektiv langtidsvirkende (12 timer) β_2 -agonist med en lang sidekæde, som binder til receptorens exo-site.

Salmeterol giver en længere varende bronkodilatation (varighed mindst 12 timer) end anbefalede doser af konventionelle hurtigtvirkende β_2 -agonister.

Fluticasonpropionat

Fluticasonpropionat administreret som inhalation ved de anbefalede doser giver en glukokortikoidinduceret antiinflammatorisk virkning i lungerne, som resulterer i reducerede astmasymptomer og færre eksacerbationer og med færre bivirkninger end ved administration af systemiske kortikosteroider.

Klinisk virkning og sikkerhed

De nedenfor beskrevne studier (GOAL, TORCH og SMART) blev udført med den samme fastdosis-kombination, salmeterol/xinafoat og fluticasonpropionat (FP), men undersøgte et tidligere godkendt præparat; de beskrevne studier blev ikke udført med Aerivio Spiromax.

Kliniske studier med salmeterol/fluticasonpropionat – astma

Et 12-måneders studie (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) med 3.416 voksne og unge patienter med vedvarende astma sammenlignede sikkerheden og virkningen af salmeterol/fluticasonpropionat *versus* inhaleret kortikosteroid (fluticasonpropionat) alene for at fastlægge, om målene for astmabehandling kan opnås. Behandlingen blev optrappet hver 12. uge, indtil der blev opnået ***total kontrol*, eller indtil den højeste dosis studielægemiddel blev givet. GOAL viste, at der var flere patienter i salmeterol/fluticasonpropionat-gruppen, der opnåede astmakontrol, end patienter i gruppen med inhaleret kortikosteroid (ICS) alene, og denne kontrol blev opnået med en lavere kortikosteroiddosis.

**Velkontrolleret* astma blev opnået hurtigere med salmeterol/fluticasonpropionat end med ICS alene. Efter 16 dages behandling havde 50 % af personerne i salmeterol/fluticasonpropionat-gruppen opnået den første individuelle *velkontrollerede* uge, mens dette tog 37 dage for ICS-gruppen. I undergruppen af astmatikere, der ikke tidligere havde fået steroid, gik der 16 dage, før der blev opnået en individuel *velkontrolleret* uge i salmeterol/fluticasonpropionat-gruppen sammenlignet med 23 dage i ICS-gruppen.

De samlede studieresultater viste:

Procentvis andel af patienter, som i løbet af 12 måneder opnåede *Velkontrolleret (WC) og **Totalt kontrolleret (TC) astma				
Behandling før studiet	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Ingen ICS (SABA (korttidsvirkende β_2 -agonist) alene)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lavdosis ICS (≤ 500 mikrogram BDP (beclomethasondipropionat) dagligt eller ækvivalent hermed)	75 %	44 %	60 %	28 %
Middeldosis ICS (> 500 til 1.000 mikrogram BDP dagligt eller ækvivalent hermed)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samlede resultater fra de tre behandlingsniveauer	71 %	41 %	59 %	28 %

*Velkontrolleret astma: op til 2 dage med symptomscore over 1 (symptomscore 1 defineret som 'symptomer i en kort periode i løbet af dagen'), anvendelse af SABA i op til 2 dage og op til 4 gange/uge, maksimalt eksspiratorisk flow om morgenen ≥ 80 % af forventet, ingen natlig opvågning, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der medførte en ændring i behandlingen.

**Total astmakontrol: ingen symptomer, ingen brug af SABA, maksimalt eksspiratorisk flow om morgenen ≥ 80 % forventet, ingen natlig opvågning, ingen eksacerbationer og ingen bivirkninger, der medførte ændring af behandlingen.

Resultaterne fra dette studie tyder på, at salmeterol/fluticasonpropionat 50/100 mikrogram to gange dagligt kan overvejes som initial vedligeholdelsesbehandling hos patienter med vedvarende moderat astma, hvor hurtig astmakontrol anses for at være afgørende (se pkt. 4.2).

I et dobbeltblindt, randomiseret studie med parallelle grupper blev 318 patienter ≥ 18 år med vedvarende astma evalueret med henblik på sikkerheden og tolerabiliteten ved administration af 2 inhalationer 2 gange dagligt (dobbelt dosis) af salmeterol/fluticasonpropionat i to uger. Studiet viste, at sammenlignet med en inhalation to gange dagligt medførte en fordobling af den inhalerede dosis af salmeterol/fluticasonpropionat i op til 14 dage en let øget forekomst af β -agonist-relaterede bivirkninger (tremor: 1 patient [1 %] vs. 0, palpitationer: 6 patienter [3 %] vs. 1 [< 1 %], muskelkramper: 6 patienter [3 %] vs. 1 [< 1 %]) og en tilsvarende forekomst af bivirkninger relateret til inhaleret kortikosteroid (f.eks. oral candidiasis: 6 patienter [6 %] vs. 16 [8 %], hæshed: 2 patienter [2 %] vs. 4 [2 %]). Der skal tages hensyn til den let øgede forekomst af β -agonist-relaterede bivirkninger, hvis lægen overvejer en fordobling af dosis af salmeterol/fluticasonpropionat til voksne patienter, der har behov for ekstra, kortvarig (op til 14 dage) behandling med inhaleret kortikosteroid.

Kliniske studier med salmeterol/fluticasonpropionat – KOL

TORCH var et studie af 3 års varighed med henblik på at vurdere virkningen af behandling med salmeterol/fluticasonpropionat inhalationspulver 50/500 mikrogram to gange dagligt, salmeterol inhalationspulver 50 mikrogram to gange dagligt, fluticasonpropionat (FP) inhalationspulver 500 mikrogram to gange dagligt eller placebo på mortalitet uanset årsag hos patienter med KOL. KOL-patienter med en *baseline* (før bronkodilatator) FEV₁ < 60 % af forventet normal blev randomiseret til dobbeltblind medicineringsstudie. Patientens sædvanlige KOL-behandling var tilladt i studiet med undtagelse af andre inhalerede kortikosteroider, langtidsvirkende bronkodilatatorer og systemiske kortikosteroider med lang virkningsvarighed. Overlevelsesstatus efter 3 år blev bestemt for alle patienter uanset seponering af studielægemidlet. Det primære endepunkt var reduktion i mortalitet uanset årsag efter 3 år for salmeterol/fluticasonpropionat vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterol/ fluticasonpropionat 50/500 N = 1.533
Mortalitet uanset årsag efter 3 år				
Antal døde (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
<i>Hazard</i> ratio vs. placebo (CI'er) p-værdi	Ikke relevant	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
<i>Hazard</i> ratio fluticasonpropionat/salmeterol 500/50 vs. enkeltkomponenterne (CI'er) p-værdi	Ikke relevant	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Ikke relevant

1. Ikke-signifikant p-værdi efter justering for 2 interimanalyser af den primære virkningssammenligning fra en log-rank-analyse, stratificeret efter rygestatus.

Over 3 år var der en tendens mod forbedret overlevelse hos personer i behandling med salmeterol/fluticasonpropionat sammenlignet med placebo, men det statistiske signifikansniveau på $p \leq 0,05$ blev ikke nået.

Procentdelen af patienter, der døde inden for 3 år af KOL-relaterede årsager, var 6,0 % for placebo, 6,1 % for salmeterol, 6,9 % for FP og 4,7 % for salmeterol/fluticasonpropionat.

Det gennemsnitlige antal moderate til svære eksacerbationer pr. år var signifikant reduceret med salmeterol/fluticasonpropionat (FP), sammenlignet med salmeterol, FP og placebo (gennemsnitlig hyppighed i salmeterol/fluticasonpropionat-gruppen var 0,85 sammenlignet med 0,97 i salmeterol-gruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebo-gruppen). Dette giver en reduktion af hyppigheden af moderate til svære eksacerbationer på 25 % (95 % CI: 19-31 %; $p < 0,001$) sammenlignet med placebo, 12 % sammenlignet med salmeterol (95 % CI: 5-19 %; $p = 0,002$) og 9 % sammenlignet med FP (95 % CI: 1-16 %; $p = 0,024$). Salmeterol og FP reducerede hyppigheden af eksacerbationer signifikant i forhold til placebo med hhv. 15 % (95 % CI: 7-22 %; $p < 0,001$) og 18 % (95 % CI: 11-24 %; $p < 0,001$).

Sundhedsrelateret livskvalitet, bedømt ved *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), blev forbedret ved alle aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige forbedring efter tre år for salmeterol/fluticasonpropionat i forhold til placebo var -3,1 enheder (95 % CI: -4,1 til -2,1; $p < 0,001$); -2,2 enheder ($p < 0,001$) sammenlignet med salmeterol og -1,2 enheder ($p = 0,017$) sammenlignet med FP. En reduktion på 4 enheder anses for at være klinisk relevant.

Den estimerede 3-års sandsynlighed for, at pneumoni rapporteres som en bivirkning, var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for salmeterol/fluticasonpropionat (*hazard* ratio for salmeterol/fluticasonpropionat vs. placebo: 1,64; 95 % CI: 1,33-2,01; $p < 0,001$). Der var ingen stigning i pneumoni-relaterede dødsfald. Dødsfald under behandlingen, som blev bedømt som primært at skyldes pneumoni, var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for salmeterol/fluticasonpropionat. Der var ingen signifikant forskel i sandsynligheden for knoglefraktur (5,1 % placebo; 5,1 % salmeterol; 5,4 % FP og 6,3 % salmeterol/fluticasonpropionat. *Hazard* ratio for salmeterol/fluticasonpropionat vs. placebo: 1,22; 95 % CI: 0,87-1,72; $p = 0,248$).

Placebokontrollerede kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist, at regelmæssig anvendelse af salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 mikrogram forbedrer lungefunktionen og nedsætter graden af åndenød og anvendelsen af anfaldsmedicin.

Studierne SCO40043 og SCO100250 var randomiserede, dobbeltblinde replikationsstudier med parallelle grupper, der sammenlignede virkningen af salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt (en dosis, der ikke er godkendt til KOL-behandling i EU) med salmeterol 50 mikrogram to gange

dagligt på den årlige hyppighed af moderate/svære eksacerbationer hos personer med KOL og FEV₁ < 50 % af forventet og eksacerbationer i anamnesen. Moderate/svære eksacerbationer blev defineret som forværrede symptomer, der krævede behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika eller medførte hospitalsindlæggelse.

Studierne havde en 4-ugers indkøringsperiode, hvor alle personer fik åben salmeterol/FP 50/250 for at standardisere KOL-behandlingen og stabilisere sygdommen før randomisering til blindet studiemedicin i 52 uger. Personerne blev randomiseret 1:1 til salmeterol/FP 50/250 (total ITT n=776) eller salmeterol (total ITT n=778). Før indkøring seponerede personerne deres tidligere KOL-medicin undtagen hurtigtvirkende bronkodilatorer. Samtidig anvendelse af inhalerede langtidsvirkende β_2 -agonister og antikolinerge lægemidler, salbutamol/ipratropiumbromid-kombinationspræparater, orale β_2 -agonister og theophyllinpræparater var ikke tilladt i behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tilladt til akut behandling af KOL-eksacerbationer med specifikke retningslinjer for brug. Personerne anvendte salbutamol efter behov i alle studierne.

Resultaterne af begge studier viste, at behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram medførte en signifikant lavere årlig hyppighed af moderate/alvorlige KOL-eksacerbationer sammenlignet med salmeterol (SCO40043: hhv. 1,06 og 1,53 pr. person pr. år; risikorate 0,70; 95 % CI 0,58-0,83; p<0,001. SCO100250: hhv. 1,10 og 1,59 pr. person pr. år, risikorate 0,70; 95 % CI 0,58-0,83; p<0,001). Resultater for sekundære endepunkter (tid til første moderate/svære eksacerbation, årlig hyppighed af eksacerbationer, som krævede oralt kortikosteroid og FEV₁ før dosering om morgenen) favoriserede signifikant salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt i forhold til salmeterol. Bivirkningsprofilerne var sammenlignelige med undtagelse af en højere forekomst af pneumoni og kendte lokale bivirkninger (candidiasis og dysfoni) i gruppen med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt *versus* salmeterolgruppen. Pneumoni-relaterede bivirkninger blev rapporteret hos 55 (7 %) personer i gruppen med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt og hos 25 (3 %) i salmeterolgruppen. Den øgede forekomst af rapporterede tilfælde af pneumoni med salmeterol/fluticasonpropionat 50/250 mikrogram to gange dagligt forekommer at være af samme størrelsesorden som den rapporterede forekomst efter behandling med salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 mikrogram to gange dagligt i TORCH.

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART var et 28-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med parallelle grupper i USA, hvor 13.176 patienter blev randomiseret til salmeterol (50 mikrogram to gange dagligt) og 13.179 patienter til placebo, i tillæg til patienternes sædvanlige astmabehandling. Patienter kunne indgå, hvis de var ≥ 12 år, havde astma og brugte astmamedicin (dog ikke en langtidsvirkende β_2 -agonist, LABA). Brug af ICS ved indtræden i studiet (*baseline*) blev registreret, men var ikke et krav i studiet. Det primære endepunkt i SMART var det kombinerede antal luftvejsrelaterede dødsfald og luftvejsrelaterede livstruende hændelser.

Nøglefund fra SMART: primært endepunkt

Patientgruppe	Antal hændelser (primært endepunkt)/antal patienter		Relativ risiko (95 % konfidensinterval)
	salmeterol	placebo	
Alle patienter	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Patienter, der brugte inhalerede steroider	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider	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)

(Risikoen med fed skrift er statistisk signifikant på 95 %-niveauet).

Nøglefund fra SMART for patienter, der brugte inhaleret steroid ved *baseline*: sekundære endepunkter

	Antal hændelser (sekundære endepunkter)/antal patienter		Relativ risiko (95 % konfidensinterval)
	salmeterol	placebo	
Luftvejsrelaterede dødsfald			
Patienter, der brugte inhalerede steroider	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
Kombinerede astmarelaterede dødsfald eller livstruende hændelse			
Patienter, der brugte inhalerede steroider	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Astmarelaterede dødsfald			
Patienter, der brugte inhalerede steroider	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Patienter, der ikke brugte inhalerede steroider	9/7.049	0/7.041	*

(*: kunne ikke beregnes, da der ikke var nogen hændelser i placebogruppen. Risiko med fed skrift er statistisk signifikant på 95 %-niveauet. Det sekundære endepunkt i tabellen ovenfor opnåede statistisk signifikans i hele populationen). De sekundære endepunkter: kombineret død uanset årsag og livstruende hændelse; død uanset årsag; indlæggelse uanset årsag, opnåede ikke statistisk signifikans i hele populationen.

Maksimal inspiratorisk flowhastighed gennem Spiromax-inhalationsdevice

Der blev udført et randomiseret, åbent overkrydsningsstudie hos børn og unge (4-17 år) med astma, voksne (18-45 år) med astma, voksne (over 55 år) med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og raske, frivillige personer (18-45 år) for at evaluere maksimal inspiratorisk flowhastighed (*peak inspiratory flow rate*, PIFR) samt andre relaterede inhalationsparametre efter inhalation af placebo gennem et Spiromax-inhalationsdevice sammenlignet med inhalation gennem et allerede markedsført multidosis pulver-inhalationsdevice. Virkningen på hastighed og volumen (dvs. kraftig indånding ved inhalation) af optimal træning af inhalationsteknikken for en pulver-inhalator blev vurderet i disse persongrupper sammen med en vurdering af mulige forskelle i den inhalerede mængde afhængigt af det anvendte inhalationsdevice.

Data fra studiet indikerer, at uanset alder og sværhedsgrad af den underliggende sygdom var børn, unge og voksne med astma samt patienter med KOL i stand til at opnå inspiratoriske flowhastigheder med Spiromax-inhalationsdevicet, der svarede til hastighederne ved det markedsførte multidosis pulver-inhalationsdevice. Den gennemsnitlige PIFR, der blev opnået af patienter med astma eller KOL med optimal træning (dvs. kraftig inhalation), var over 60 l/min, en flowhastighed, hvor det er kendt, at begge de undersøgte inhalationsdevices vil levere sammenlignelige mængder lægemiddel til lungerne.

Alle personer med astma eller KOL opnåede PIFR-værdier over 60 l/min efter optimal træning. Det er vigtigt at inhalere kraftigt for at sikre optimal dosering.

En flowhastighed på over 60 l/min er nødvendig for optimal levering af lægemiddel til lungerne via multidosis Spiromax-pulver-inhalatoren.

For at sikre at patienterne opnår den nødvendige PIFR til at levere den påkrævede dosis, skal de trænes i at bruge Spiromax-inhalationsdevicet, herunder instrueres i, at det er nødvendigt at inhalere kraftigt (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Aerivio Spiromax anbefales ikke til børn og unge under 18 år. Virkningen og sikkerheden af Aerivio Spiromax hos denne unge population er ikke klarlagt. Dataene nedenfor refererer til en lavere dosis af fastdosiskombination med de to aktive stoffer, en dosis og styrke, som ikke er tilgængelig med Aerivio

Spiromax. Studierne blev udført med et tidligere godkendt præparat, tilgængeligt i tre forskellige styrker; studierne blev ikke udført med Aerivio Spiromax.

I et studie med 158 børn i alderen 6 til 16 år med symptomatisk astma er kombinationen med salmeterol/fluticasonpropionat ligeså virkningsfuld som en fordobling af dosen af fluticasonpropionat med hensyn til symptomkontrol og lungefunktion. Dette studie havde ikke til hensigt at undersøge virkningen på eksacerbationer.

I et 12-ugers forsøg med børn i alderen 4 til 11 år [n=257], der blev behandlet 2 gange dagligt med enten salmeterol/fluticasonpropionat 50/100 mikrogram eller salmeterol 50 µg + fluticasonpropionat 100 µg, oplevede begge behandlingsgrupper en 14 % stigning i den maksimale ekspiratoriske flowhastighed samt forbedringer i symptomscore og brug af salbutamol som akutmedicin. Der var ingen forskelle mellem de to behandlingsgrupper. Der var ingen forskelle i sikkerhedsparametrene mellem de to behandlingsgrupper.

I et 12-ugers parallelgruppestudie med børn i alderen 4 til 11 år [n=203] med vedvarende astma, som havde symptomer på inhaleret kortikosteroid, var sikkerhed det primære mål. Børnene fik enten salmeterol/fluticasonpropionat (50/100 mikrogram) eller fluticasonpropionat (100 mikrogram) alene 2 gange dagligt. To børn på salmeterol/fluticasonpropionat og 5 børn på fluticasonpropionat udgik pga. forværring af astmaen. Efter 12 uger var der ingen børn i nogen af de to behandlingsgrupper, der havde abnormt lav 24-timers ekskretion af cortisol i urinen. Der var ingen forskel i sikkerhedsprofilen mellem behandlingsgrupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

For så vidt angår farmakokinetik kan hvert indholdsstof betragtes separat.

Salmeterol

Salmeterol virker lokalt i lungerne, og derfor er plasmaniveauet ikke indikativt for terapeutisk virkning. Desuden er der kun begrænsede data tilgængelige om salmeterols farmakokinetik, da det er teknisk vanskeligt at måle stoffet i plasma på grund af de lave plasmakoncentrationer (ca. 200 pikogram/ml eller mindre), der opnås efter inhalation af terapeutiske doser.

Fluticasonpropionat

Den absolutte biotilgængelighed af en enkelt dosis inhaleret fluticasonpropionat hos raske personer varierer fra ca. 5 til 11 % af den nominelle dosis afhængigt af det anvendte inhalationsdevice. Hos patienter med astma eller KOL er systemisk eksponering blevet observeret i mindre grad efter inhalation af fluticasonpropionat.

Absorption

Systemisk absorption sker hovedsageligt via lungerne og er hurtig i starten og derefter langsommere. Resten af den inhalerede dosis fluticasonpropionat kan evt. blive slugt, men bidrager minimalt til den systemiske eksponering på grund af lav vandopløselighed og præsystemisk metabolisme, hvilket resulterer i en oral tilgængelighed på under 1 %. Der er lineær stigning i den systemiske eksponering med stigende inhaleret dosis.

Fordeling

Fluticasonpropionats fordeling er karakteriseret ved en høj plasmaclearance (1.150 ml/min), et stort fordelingsvolumen ved *steady state* (ca.300 l) og en terminal halveringstid på ca. 8 timer. Plasma-proteinbindingsgraden er 91 %.

Biotransformation

Fluticasonpropionat fjernes meget hurtigt fra det systemiske kredsløb. Den primære vej er CYP3A4-metabolisering til en inaktiv carboxylsyremetabolit. Der er fundet andre, ikke identificerede metabolitter i fæces.

Elimination

Den renale clearance af fluticasonpropionat er ubetydelig. Under 5 % af dosis udskilles i urinen, primært som metabolitter. Hovedparten af dosis udskilles i fæces som metabolitter eller uomdannet lægemiddel.

Pædiatrisk population

Aerivio Spiromax anbefales ikke til børn og unge under 18 år. Virkningen og sikkerheden af Aerivio Spiromax hos denne unge population er ikke klarlagt. Dataene nedenfor refererer til en fastdosiskombination med lavere doser af disse to aktive stoffer, en dosis og styrke, som ikke fås for Aerivio Spiromax.

I en populationsfarmakokinetisk analyse af 9 kontrollerede kliniske forsøg med 350 patienter med astma i alderen 4 til 77 år (174 patienter mellem 4 og 11 år) blev der set en højere systemisk eksponering for fluticasonpropionat efter behandling med salmeterol/fluticasonpropionat-inhalationspulver 50/100 mikrogram sammenlignet med fluticasonpropionat-inhalationspulver 100 mikrogram.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

På basis af dyrestudier med salmeterol og fluticasonpropionat givet separat er de eneste sikkerhedsmæssige problemstillinger ved human brug virkninger forbundet med for kraftige farmakologiske virkninger.

Reproduktionsstudier hos dyr har vist, at glukokortikoider kan inducere misdannelser (ganespalte, knogledeformiteter). Disse eksperimentelle resultater fra dyr synes dog ikke at være relevante for mennesker, der får de anbefalede doser. Dyrestudier med salmeterol har kun vist embryoføtal toksicitet ved høje eksponeringsniveauer. Efter samtidig administration er der observeret en øget forekomst af omlagt umbilikalarterie og ufuldstændig ossifikation af nakkebenet hos rotter ved doser, der er forbundet med kendte glukokortikoid-inducerede anomalier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter åbning af folien: 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Låget på mundstykket skal holdes lukket, efter folien er fjernet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Inhalatoren er hvid med et halvgennemsigtigt gult låg over mundstykket. De dele af inhalatoren, som har kontakt med lægemidlet/mucosa, er fremstillet af acrylnitrilbutadienstyren (ABS), polyethylen (PE) og polypropylen (PP). Hver inhalator indeholder 60 doser og er pakket i folie.

Pakningsstørrelser på 1 eller 3 inhalatorer.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1122/001
EU/1/16/1122/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. august 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Norton (Waterford) Limited
T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polen

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalationspulver
salmeterol/fluticasonpropionat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afmålt dosis indeholder 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram fluticasonpropionat.

Hver leveret dosis (dosis fra mundstykket) indeholder 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram fluticasonpropionat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver

1 inhalator indeholder 60 doser.

3 inhalatorer, der hver indeholder 60 doser.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen grundigt inden brug.

Til inhalation.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvendes efter lægens anvisninger.

Forpanel: Må ikke anvendes til børn og unge.

Sidepanel: Må kun anvendes til voksne i alderen 18 år og ældre.

Må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

8. UDLØBSDATO

EXP:

Anvendes inden for 3 måneder efter, at inhalatoren er taget ud af folien.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Hold mundstykkets låg lukket, efter inhalatoren er taget ud af folien.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalationspulver

salmeterol/fluticasonpropionat

Til inhalation.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Indeholder 1 inhalator.

6. ANDET

Hold mundstykkets låg lukket. Anvendes inden for 3 måneder efter, at inhalatoren er taget ud af folien.

Teva B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INHALATOR

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Aerivio Spiromax 50 mikrog/500 mikrog
Inhalationspulver.

salmeterol/fluticasonpropionat

Til inhalation.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen grundigt inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

60 doser

6. ANDET

Kun til voksne.

Indeholder lactose.

Start:

Teva B.V.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalationspulver salmeterol/fluticasonpropionat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Aerivio Spiromax
3. Sådan skal du bruge Aerivio Spiromax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Aerivio Spiromax indeholder to lægemidler, salmeterol og fluticasonpropionat:

- Salmeterol tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes langtidsvirkende bronkodilatorer. Bronkodilatorer hjælper med at holde luftvejene i lungerne åbne. Det gør det nemmere at trække vejret. Virkningen holder sig i mindst 12 timer.
- Fluticasonpropionat tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes kortikosteroider (binyrebarkhormon), der nedsætter hævelse og irritation i lungerne.

Din læge har ordineret dette lægemiddel til behandling af enten:

- svær astma, for at hjælpe med at forebygge anfald med åndenød og hvæsende vejrtrækning, eller
- kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), for at nedsætte hyppigheden af anfald med forværring af dine symptomer.

Du skal bruge Aerivio Spiromax hver dag efter lægens anvisning for at sikre, at din astma eller KOL kommer under kontrol.

Aerivio Spiromax hjælper med at forhindre, at du får åndenød og hvæsende vejrtrækning. Aerivio Spiromax må imidlertid ikke bruges til at lindre et anfald af åndenød eller hvæsende vejrtrækning. Hvis det sker, skal du bruge en særskilt inhalator med hurtigtvirkende anfaldsmedicin, f.eks. salbutamol, til lindring af disse symptomer. Hav altid din inhalator med hurtigtvirkende anfaldsmedicin på dig.

Aerivio Spiromax må kun anvendes til at behandle svær astma hos voksne i alderen 18 år og derover samt voksne med KOL.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Aerivio Spiromax

Brug ikke Aerivio Spiromax:

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for salmeterol, fluticasonpropionat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aerivio Spiromax (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Aerivio Spiromax, hvis du har:

- hjertesygdom, herunder uregelmæssige eller hurtige hjerteslag
- overaktiv skjoldbruskkirtel
- forhøjet blodtryk
- diabetes mellitus (sukkersyge, Aerivio Spiromax kan forhøje blodsukkeret)
- lave niveauer af kalium i blodet
- tuberkulose (TB), har haft tuberkulose, eller hvis du har en anden lungeinfektion.

Sig det til lægen, hvis du oplever sløret syn eller andre synsforstyrrelser.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke bruges til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Aerivio Spiromax

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også anden medicin mod astma eller medicin, som ikke er købt på recept. I nogle tilfælde er det ikke hensigtsmæssigt at tage Aerivio Spiromax sammen med andre former for medicin.

Fortæl altid lægen, før du begynder at bruge Aerivio Spiromax, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- Betablokkere (såsom atenolol, propranolol og sotalol). Betablokkere bruges primært mod forhøjet blodtryk eller hjertesygdomme, såsom hjertekramper (angina pectoris).
- Lægemidler til behandling af infektioner (såsom ritonavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin). Nogle af disse lægemidler kan øge mængden af salmeterol eller fluticasonpropionat i kroppen. Det kan øge risikoen for, at du får bivirkninger ved Aerivio Spiromax, herunder uregelmæssige hjerteslag, eller gøre bivirkningerne værre.
- Binyrebarkhormoner (som tabletter eller som indsprøjtninger). Hvis du for nylig har fået disse lægemidler, kan det øge risikoen for, at Aerivio Spiromax påvirker din egen hormonproduktion.
- Diuretika, også kaldet "vanddrivende tabletter", der anvendes til at behandle for højt blodtryk.
- Andre bronkodilatorer (såsom salbutamol).
- Xanthin-lægemidler, såsom theophyllin-ethylendiamin (aminophyllin) og theophyllin. De bruges ofte til at behandle astma.

Nogle lægemidler kan øge virkningen af Aerivio Spiromax, og din læge vil overvåge dig omhyggeligt, hvis du tager sådanne lægemidler (inklusive visse former for hiv-medicin, herunder ritonavir og cobicistat).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Hvis du ammer, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Aerivio Spiromax vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Aerivio Spiromax indeholder lactose

Lactose er en sukkerart, der findes i mælk. Lactose indeholder små mængder mælkeprotein, som kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler eller er allergisk over for lactose, andre sukkerarter eller mælk.

3. Sådan skal du bruge Aerivio Spiromax

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Brug Aerivio Spiromax hver dag, indtil lægen råder dig til at stoppe. Du må ikke tage mere end den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.
- Du må ikke stoppe med at bruge Aerivio Spiromax eller reducere dosis uden først at tale med lægen.
- Aerivio Spiromax skal inhaleres ned i lungerne gennem munden.

Den anbefalede dosis er:

Svær astma hos voksne i alderen 18 år og derover

En inhalation to gange dagligt.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

En inhalation to gange dagligt.

Hvis du bruger Aerivio Spiromax mod astma, vil lægen kontrollere dine symptomer regelmæssigt.

Lægen vil hjælpe dig med at behandle din astma og vil justere dosen af dette lægemiddel til den laveste dosis, der kontrollerer din astma. Hvis lægen mener, at du har behov for en lavere dosis, end du kan opnå med Aerivio Spiromax, kan lægen ordinere en anden inhalator, der indeholder de samme aktive stoffer som Aerivio Spiromax, men med en lavere dosis binyrebarkhormon. Du må imidlertid ikke tage flere eller færre inhalationer, end lægen har ordineret, uden først at tale med lægen.

Hvis din astma bliver værre eller din vejtrækning dårligere, skal du straks fortælle det til lægen. Hvis din vejtrækning bliver mere hvæsende, hvis du oftere får en trykkende fornemmelse for brystet, eller hvis du hyppigere har behov for hurtigtvirkende anfaldsmedicin, kan det være, at din sygdom er blevet værre, og du kan evt. blive alvorligt syg. Du skal fortsætte med at bruge Aerivio Spiromax, men du må ikke øge det antal doser, du tager. Kontakt straks din læge, da du kan have behov for yderligere behandling.

Brugervejledning

Undervisning

Lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet skal sørge for, at du får vist, hvordan du bruger inhalatoren, herunder hvordan du tager en dosis effektivt. Denne træning er vigtig for at sikre, at du får den nødvendige dosis. Hvis du ikke har fået denne træning, skal du bede lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet om at vise dig, hvordan du skal bruge din inhalator korrekt, før du bruger den første gang.

Lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet skal også indimellem kontrollere, hvordan du anvender Spiromax-inhalatoren, for at sikre, at du anvender den korrekt og som ordineret. Hvis du ikke anvender Aerivio Spiromax korrekt, og/eller du ikke trækker vejret **kræftigt** nok, kan det betyde, at du ikke får en tilstrækkelig mængde medicin ned i lungerne. Hvis du ikke får nok medicin ned i lungerne, vil medicinen ikke bedre din astma eller KOL som den skal.

Klargøring af din Aerivio Spiromax

Før du bruger Aerivio Spiromax **første gang**, skal du klargøre inhalatoren på følgende måde:

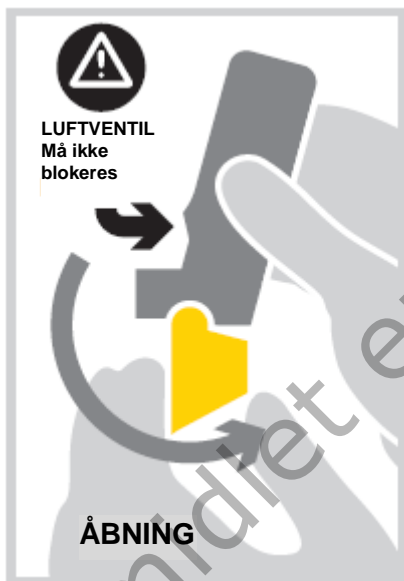
- Kontroller dosisindikatoren for at se, at der er 60 inhalationer i inhalatoren.
- Skriv den dato, du åbnede folien, ned på etiketten på inhalatoren.
- Du behøver ikke at ryste inhalatoren, før du bruger den.

Sådan skal du tage en inhalation

1. **Hold din inhalator** med det halvgennemsigtige gule låg på mundstykket nedad. Det er ikke nødvendigt at ryste inhalatoren.



2. Åbn låget på mundstykket ved at folde det nedad, indtil du hører et højt klik. Din inhalator er nu klar til brug.



3. Pust roligt ud (så længe, det er behageligt). Pust ikke ud gennem inhalatoren.
4. Placer mundstykket mellem tænderne. Du må ikke bide i mundstykket. Luk læberne rundt om mundstykket. Sørg for, at du ikke blokerer luftventilerne. Træk vejret gennem munden, så dybt og kraftigt som du kan. Bemærk, at det er vigtigt, at du trækker vejret **kraftigt ind**.



5. Hold vejret i 10 sekunder eller i så lang tid, det føles behageligt.
6. Fjern inhalatoren fra din mund. Du bemærker muligvis en smag, når du tager inhalationen.
7. **Pust roligt ud** (pust ikke ud gennem inhalatoren). **Luk låget på mundstykket.**



Derefter skal du skylle munden med vand og spytte det ud og/eller børste tænder. Det kan hjælpe dig med at undgå svampeinfektion i munden og/eller hæshed.

Forsøg ikke at skille inhalatoren ad eller at fjerne eller dreje låget på mundstykket. Låget på mundstykket er fastgjort på inhalatoren og må ikke tages af. Brug ikke inhalatoren, hvis den er beskadiget, eller hvis mundstykket har løsnet sig fra inhalatoren. Du må ikke åbne og lukke låget på mundstykket, medmindre du skal til at bruge din inhalator.

Hvis du åbner og lukker mundstykket uden at tage en inhalation, vil dosis opbevares sikkert inden i inhalatoren klar til den næste inhalation. Der er ikke risiko for at få en dobbeltdosis i en inhalation.

Hold altid mundstykket lukket, medmindre du skal til at bruge din inhalator.

Rengøring af inhalatoren

Hold din inhalator tør og ren.

Hvis det er nødvendigt, kan du tørre mundstykket på inhalatoren af efter brug med en tør klud eller en serviet.

Hvornår skal du begynde at bruge en ny Aerivio Spiromax

- Dosisindikatoren bag på inhalatoren fortæller dig, hvor mange doser (inhalationer) der er tilbage i din inhalator, startende med 60 inhalationer, når den er fuld.



- Dosisindikatoren viser i lige tal, hvor mange inhalationer der er tilbage.
- Fra 20 og nedefter til '8', '6', '4', '2' vises de resterende inhalationer med røde tal på en hvid baggrund. Når tallene i vinduet bliver røde, skal du kontakte lægen og få en ny inhalator.

Bemærk:

- Mundstykket vil stadig 'klikke', selv om din inhalator er tom. Hvis du åbner og lukker mundstykket uden at tage en inhalation, vil dosisindikatoren stadig tælle det som en dosis.

Hvis du har taget for mange inhalationer af Aerivio Spiromax

Det er vigtigt at bruge inhalatoren efter anvisningerne. Hvis du ved en fejl tager flere doser end anbefalet, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet. Du kan bemærke, at dit hjerte banker hurtigere end normalt, eller at du ryster. Du kan også blive svimmel, få hovedpine, muskelsvaghed og ømme led.

Hvis du har taget for mange doser Aerivio Spiromax i lang tid, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for rådgivning. Dette er nødvendigt, da for meget Aerivio Spiromax kan nedsætte mængden af steroidhormoner, der dannes i binyrerne.

Hvis du har glemt at bruge Aerivio Spiromax

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag blot den næste dosis til normal tid.

Hvis du holder op med at bruge Aerivio Spiromax

Det er meget vigtigt, at du hver dag bruger din Aerivio Spiromax efter anvisningerne. **Fortsæt med at tage lægemidlet, indtil lægen fortæller dig, at du skal holde op. Du må ikke holde op eller pludseligt nedsætte din dosis af Aerivio Spiromax.** Det kan forværre din vejrtrækning.

Hvis du pludseligt holder op med at bruge Aerivio Spiromax, eller hvis du nedsætter din dosis, kan dette (meget sjældent) give dig problemer med dine binyrer (binyrebarkinsufficiens), hvilket til tider giver bivirkninger.

Disse bivirkninger kan omfatte følgende:

- mavesmerter
- træthed og appetitløshed, kvalme
- opkastning og diarré
- vægttab

- hovedpine eller døsighed
- lavt blodsukker
- lavt blodtryk og krampeanfald.

Hvis din krop bliver stresset af f.eks. feber, et traume (såsom et uheld eller en skade), en infektion eller en operation, kan binyrebarkinsufficiens blive værre, og du kan få de ovenfor angivne bivirkninger.

Hvis du får bivirkninger, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet. For at undgå disse symptomer kan lægen ordinere ekstra kortikosteroid i tabletform (såsom prednisolon).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. For at reducere risikoen for bivirkninger vil lægen ordinere den laveste dosis af dette kombinationslægemiddel, der er nødvendig for at kontrollere din astma eller KOL.

Allergiske reaktioner: du kan bemærke, at din vejrtrækning pludseligt bliver dårligere lige efter, du har brugt Aerivio Spiromax. Din vejrtrækning kan blive meget hvæsende, og du kan hoste og få åndenød. Du kan også få kløe, udslæt (nældefeber), hævelse (normalt i ansigt, på læber, tunge eller i svælg), eller du kan pludseligt føle, at dit hjerte banker meget hurtigt, eller du føler dig svimmel og omtåget (hvilket kan føre til, at du kollapser eller mister bevidstheden). **Hvis du oplever nogen af disse virkninger, eller hvis de opstår straks efter, du har brugt Aerivio Spiromax, skal du holde op med at bruge Aerivio Spiromax og straks fortælle det til lægen.** Allergiske reaktioner på grund af Aerivio Spiromax er ikke almindelige (de kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Andre bivirkninger er anført nedenfor:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine - dette bliver normalt mindre udtalt ved fortsat behandling.
- Det er blevet rapporteret, at patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) hyppigere bliver forkølede.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Svampeinfektion (ømme, gullige til cremefarvede hævede plamager) i mund og hals. Desuden øm tunge og hæshed og halsirritation. Det kan hjælpe at skylle munden med vand og straks spytte vandet ud og/eller børste tænder, når du har taget en dosis. Lægen kan ordinere et lægemiddel for at bekæmpe svampeinfektionen.
- Ømme, hævede led og muskelsmerter.
- Muskelkramper.

Følgende bivirkninger er derudover blevet rapporteret hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL):

- Lungebetændelse og bronkitis (lungeinfektion). Fortæl det til lægen, hvis du bemærker nogle af følgende symptomer, mens du tager Aerivio Spiromax, da de kan være symptomer på en lungeinfektion: feber eller kulderystelser, øget slimproduktion, ændret farve på slimmen, mere hosten og mere udtalte vejrtrækningsproblemer.
- Blå mærker og knoglebrud.
- Bihulebetændelse (sinuitis, en trykkende fornemmelse i næsen, kinderne og bag ved øjnene, til tider med en dunkende smerte).
- En nedsat mængde kalium i blodet (dit hjerteslag kan blive uregelmæssigt, du kan opleve muskelsvaghed og få kramper).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Forhøjet indhold af sukker (glucose) i blodet (hyperglykæmi). Hvis du har sukkersyge, kan det være nødvendigt med hyppigere blodsukkerkontroller og eventuel justering af din sædvanlige sukkersygebehandling.
- Grå stær (uklar linse i øjet).
- Meget hurtige hjerteslag (takykardi).
- Følelse af at ryste (tremor) og af hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (palpitationer) – dette er normalt harmløst og reduceres med fortsat behandling.
- Brystsmerter.
- Bekymring (selvom denne bivirkning primært opstår hos børn, når de får denne lægemiddelkombination i en lavere styrke).
- Søvnforstyrrelser.
- Allergisk hudreaktion.

Sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- **Vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning, der bliver værre straks efter, du har taget Aerivio Spiromax.** Hvis dette sker, skal du straks holde op med at bruge din Aerivio Spiromax-inhalator. Brug din hurtigtvirkende 'anfalds'-inhalator som hjælp til din vejrtrækning og **fortæl det straks til lægen.**
- Aerivio Spiromax kan påvirke den normale produktion af steroidhormoner i kroppen, især hvis du har taget høje doser i lang tid. Virkningerne omfatter:
 - væksthæmning hos børn og unge
 - nedsat knogletæthed (skøre knogler)
 - grøn stær
 - vægtstigning
 - rundt ansigt (måneansigt – Cushings syndrom).Lægen vil kontrollere dig regelmæssigt for disse bivirkninger og sørge for, at du tager den laveste dosis af dette kombinationslægemiddel til at kontrollere din astma.
- Adfærdændringer, såsom usædvanligt højt aktivitetsniveau og irritabilitet (selvom disse bivirkninger primært opstår hos børn, når de får denne lægemiddelkombination i en lavere styrke).
- Uensartede eller uregelmæssige hjerteslag eller et ekstra hjerteslag (arytmi). Fortæl det straks til lægen, men hold ikke op med at bruge Aerivio Spiromax, medmindre lægen fortæller dig, at du skal stoppe.
- Svampeinfektion i spiserøret, hvilket kan gøre det vanskeligt at synke.

Hyppighed ikke kendt, men kan også opstå:

- Depression eller aggression (selvom disse bivirkninger er mere sandsynlige hos børn, der får denne lægemiddelkombination i en lavere styrke).
- Sløret syn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og inhalatorens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. **Låget på mundstykket skal holdes lukket efter, at inhalatoren er taget ud af folien.**
- **Anvendes inden for 3 måneder efter, at inhalatoren er taget ud af folien.** Skriv datoen for, hvornår du åbnede folien, på etiketten på inhalatoren.

- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Aerivio Spiromax indeholder:

- Aktive stoffer: salmeterol og fluticasonpropionat. Hver afmålt dosis indeholder 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram fluticasonpropionat. Hver leveret dosis (dosis, der forlader mundstykket) indeholder 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram fluticasonpropionat.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2 "Aerivio Spiromax indeholder lactose").

Udseende og pakningsstørrelse

Aerivio Spiromax er et inhalationspulver.

Hver Aerivio Spiromax inhalator indeholder 60 inhalationer og har en hvid underdel med et halvgennemsigtigt gult låg på mundstykket.

Pakninger med 1 eller 3 inhalatorer. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

Fremstiller

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

(Kun for Polen) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Polen

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 323 666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
Teva Finland
Puh /Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denne indlægsseddel blev senest ændret måned ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.