

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammaa / 500 mikrogrammaa inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen mitattu annos sisältää 50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Jokainen vapautunut annos (suokappaleesta saatu annos) sisältää 45 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 465 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Kukin annos sisältää noin 10 milligrammaa laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe.

Valkoinen jauhe.

Valkoinen inhalaattori, jossa on puoliksi läpinäkyvä keltainen suokappaleen suojus.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aerivio Spiromax on tarkoitettu käytettäväksi vain vähintään 18-vuotiaille aikuisille.

Astma

Aerivio Spiromax on tarkoitettu vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden säännölliseen hoitoon silloin, kun yhdistelmävalmisteeseen (inhaloitava kortikosteroidi ja pitkävaikutteinen β_2 -agonisti) käyttö on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan kortikosteroidia sisältävällä yhdistelmävalmisteella, jonka vahvuus on pienempi
- tai
- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan käytettäessä samanaikaisesti sekä suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista β_2 -agonistia.

Keuhkoahautautauti (COPD)

Aerivio Spiromax on tarkoitettu niiden COPD:tä sairastavien potilaiden oireenmukaiseen hoitoon, joiden FEV₁ < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilaattorin käyttöä) ja joilla on anamneesissa toistuvia pahenemisjaksoja sekä huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilaattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Aerivio Spiromax on tarkoitettu käytettäväksi vain vähintään 18-vuotiaille aikuisille.

Aerivio Spiromax ei ole tarkoitettu käytettäväksi 12-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille eikä 13-17-vuotiaille nuorille.

Annostus

Antoreitti: Inhalaatioon

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Aerivio Spiromax -valmistetta on käytettävä päivittäin, myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa salmeteroli/flutikasonipropionaattiannoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaille on annettava pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan.** Aerivio Spiromax -valmistetta ei ole saatavana alle 50/500 mikrog:n vahvuuksina. Kun annosta on pienennettävä sellaiseen pienempään vahvuuteen, jota ei Aerivio Spiromax -valmisteen avulla voida saada aikaan, on siirryttävä käyttämään vaihtoehtoista salmeterolin ja flutikasonipropionaatin kiinteäannoksista yhdistelmää, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa kortikosteroidia.

Potilaille on annettava salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaattori, jonka vahvuus ja flutikasonipropionaattiannos on määritetty potilaan sairauden vaikeusasteen mukaan. Aerivio Spiromax soveltuu ainoastaan vaikean astman hoitoon. Jos potilas tarvitsee suositusannoksia suurempaa tai pienempää annostusta, β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia on määrättävä vastaavasti.

Suosittelut annokset:

Astma

18-vuotiaat ja sitä vanhemmat aikuiset

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kun potilaan astma on saatu hallintaan, hoito tulee arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi vaihtoehtoista salmeterolin ja flutikasonipropionaatin kiinteäannoksista yhdistelmää, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa kortikosteroidia, ja sitten lopulta pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty aloitushoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille.

Aerivio Spiromax on tarkoitettu vain vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden hoitoon. Sitä ei pidä käyttää potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea astma, eikä aloitushoitona vaikeaa astmaa sairastaville potilaille, ellei tarvetta niin suurelle pitkävaikutteisen β_2 agonistin kanssa annettavalle kortikosteroidiannokselle ole aiemmin osoitettu.

Aerivio Spiromax -valmistetta ei ole tarkoitettu astman hoitoon niissä tapauksissa, kun salmeterolin ja flutikasonipropionaatin kiinteäannoksista yhdistelmää tarvitaan ensimmäisen kerran. Hoito on aloitettava sellaisella kiinteäannoksella yhdistelmällä, jossa kortikosteroidikomponentin annos on pienempi ja jota suurennetaan sitten kortikosteroidiannoksen osalta kunnes astma on saatu hallintaan. Kun astma on saatu hallintaan, potilaan hoito on arvioitava säännöllisesti ja tarvittaessa inhaloitavan kortikosteroidin annosta on pienennettävä niin, että sairaus pysyy hallinnassa.

On suositeltavaa hakea sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos ennen kuin mitään kiinteäannoksista yhdistelmä-lääkettä käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

Pediatriset potilaat

Aerivio Spiromax ei ole tarkoitettu käytettäväksi 12-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille eikä 13-17-vuotiaille nuorille. Aerivio Spiromax -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

COPD

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Erityiset potilasryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Aerivio Spiromax -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja.

Antotapa / Käyttöohjeet

Spiromax-laite on sisäänhengityksen voimalla toimiva inhalaattori. Tämä tarkoittaa sitä, että vaikuttavat aineet vapautuvat ilmateihin, kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta. Vaikeaa astmaa tai COPD:tä sairastaneiden potilaiden osoitettiin pystyvän saamaan aikaan riittävän sisäänhengityksen virtausnopeuden, jota vaaditun terapeuttisen annoksen keuhkoihin saaminen edellyttää, kun he hengittivät sisään voimakkaasti Spiromax-laitteen läpi (ks. myös kohta 5.1 – viisi viimeistä kappaletta).

Vaadittava opastus

Jotta hoito tehoaisi, Aerivio Spiromax -valmistetta on käytettävä oikein. Potilaita on neuvottava lukemaan pakkausseloste ja noudattamaan siinä annettuja käyttöohjeita. Kaikkein potilaiden on saatava opastusta Aerivio Spiromax -valmisteen käyttöön siltä terveydenhuollon ammattilaiselta, joka määrää heille lääkkeen. Tällä varmistetaan, että potilaat osaavat käyttää inhalaattoria oikein ja ymmärtävät, että sisäänhengityksen on oltava voimakasta riittävän annoksen saamiseksi. On tärkeää hengittää sisään voimakkaasti optimaalisen annostuksen varmistamiseksi.

Aerivio Spiromax -valmisteen käytössä on kolme yksinkertaista vaihetta: avaaminen, hengittäminen ja sulkeminen, jotka on kuvattu alla.

Avaaminen: Pitele Spiromax-inhalaattoria siten, että suukappaleen suojuus on alhaalla. Avaa suukappaleen suojuus kääntämällä sitä alaspäin kunnes kuulet selkeän naksahdusäänen.

Hengittäminen: Hengitä ulos rauhallisesti (niin syvään kuin tuntuu mukavalta). Älä hengitä inhalaattorin sisään. Aseta suukappale hampaiden väliin ja purista huulet suukappaleen ympärille. Älä pure inhalaattorin suukappaletta. Hengitä sisään **voimakkaasti** ja syvään suukappaleen läpi. Ota Spiromax-laite pois suusta ja pidättele hengitystä 10 sekunnin ajan tai niin kauan kuin potilaasta tuntuu mukavalta.

Sulkeminen: Hengitä rauhallisesti ulos ja sulje suukappaleen suojuus.

Potilaan ei pidä missään vaiheessa tukkia Spiromax-laitteen ilmanpoistoaukkoja eikä valmistautuessaan ”Hengittäminen”-vaiheeseen hengittää ulos sen läpi. Potilaiden ei tarvitse ravistaa inhalaattoria ennen käyttöä.

Potilaita on neuvottava huuhtelevaan suunsa vedellä ja sylkemään vesi pois, ja/tai harjaamaan hampaansa lääkkeen sisäänhengityksen jälkeen (ks. kohta 4.4)

Potilaat voivat huomata suussaan makua Aerivio Spiromax -valmistetta käyttäessään, koska apuaineena on laktoosia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Aerivio Spiromax on tarkoitettu käytettäväksi vain vaikeaa astmaa sairastaville potilaille. Sitä ei pidä käyttää akuuttien astmaoireiden hoitoon ja siksi potilaalla tulisi olla käytettävissään nopea- ja lyhytvaikutteinen bronkodilaattori. Potilasta tulisi kehottaa pitämään tätä inhalaattoria aina mukanaan akuuttien astmakohtauksien lievitystä varten.

Potilaille ei pidä aloittaa Aerivio Spiromax -lääkitystä pahenemisvaiheen aikana tai jos heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Aerivio Spiromax -hoidon aikana. Potilaita on neuvottava jatkamaan lääkitystä, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Aerivio Spiromax -hoidon aloittamisen jälkeen.

Kohtauslääkkeen (lyhytvaikutteisten bronkodilaattorien) käytön lisääntyminen tai heikentynyt vaste kohtauslääkkeelle on merkki astman vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta. Tällöin lääkärin pitää arvioida potilaan tila.

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen ja potilaan hoito olisi kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin pitää harkita kortikosteroidiannoksen lisäämistä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, voidaan harkita inhaloitavan kortikosteroidin annoksen asteittaista pienentämistä. Siksi on tarpeen siirtyä vaihtoehtoiseen lääkkeeseen eli salmeterolin ja flutikasonipropionaatin kiinteäannoksiseen yhdistelmään, joka sisältää pienemmän annoksen inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaan säännöllinen seuranta on tärkeää lääkitystä vähennettäessä. On käytettävä pienintä tehokasta inhaloitavan kortikosteroidin annosta.

COPD

COPD-potilaille, joilla esiintyy pahenemisvaiheita, määrätään normaalisti systeemisiä kortikosteroideja sisältävää hoitoa. Jos oireet pahenevat Aerivio Spiromax -valmistetta käytettäessä, potilaita on neuvottava kääntymään lääkärin puoleen.

Hoidon lopettaminen

Aerivio Spiromax -hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti pahenemisvaiheiden riskin vuoksi. Lääkitystä on vähennettävä asteittain lääkärin valvonnassa. COPD-potilaille hoidon lopettamiseen saattaa myös liittyä oireellinen dekompenzaatio ja lopettaminen on tehtävä lääkärin valvonnassa.

Varotoimet koskien joitakin sairauksia

Aerivio Spiromax -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivinen tai lepotilassa oleva keuhkotuberkuloosi ja sieni-, virus- tai muu hengitystieinfektio. Asianmukainen hoito on tarvittaessa aloitettava nopeasti.

Aerivio Spiromax saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, esim. supraventrikulaarista takykardiaa, sydämen lisälyöntisyyttä ja eteisvärinää ja aiheuttaa lievää laskua seerumin kaliumpitoisuudessa, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Aerivio Spiromax -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai epäsäännöllinen lyöntirytmä, ja potilaille, joilla on diabetes mellitus, kilpirauhasen liikatoimintaa, hoitamaton hypokalemia tai taipumusta alhaiseen seerumin kaliumin pitoisuuteen.

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu, joskin hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä flutikasonipropionaattia potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilaattorilla ja pitää hoitaa välittömästi. Aerivio Spiromax -valmisteen käyttö on välittömästi lopetettava, potilaan tilanne arvioitava ja tarvittaessa aloitettava muu hoito.

Beeta 2-adrenoreseptorin agonistit

β_2 -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Systeemiset vaikutukset

Kaikki inhaloidut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä oraalisia kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla) (ks. jäljempänä olevan alaotsikon ”Pediatriiset potilaat” alta tietoa inhaloitavien kortikosteroidien systeemisistä vaikutuksista lapsilla ja nuorilla). **Sen vuoksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla säilytetään tehokas astman hallinta.**

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Lisämunuaisten toiminta

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloitavilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaiskuoren lamaan ja akuuttiin lisämunuaiskuoren kriisiin. Hyvin harvinaisina tapauksina on esiintynyt lisämunuaiskuoren lamaa ja akuuttia lisämunuaiskuoren kriisiä, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500 ja alle 1 000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskuoren kriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio ja nopea annoksen pienentäminen. Ilmenevät oireet ovat tyypillisesti epämääräisiä ja niitä voivat olla anoreksia, vatsakivut, painon lasku, väsymys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, tajunnan heikkeneminen, hypoglykemia ja kouristukset. Systeemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiiivisessä kirurgiassa.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin vaikutusten pitäisi vähentää olennaisesti oraalisteroidien käyttötarvetta, mutta oraalista steroidihoidosta siirretyillä potilailla saattaa heikentyneestä lisämunuaiskuoren toimintareservistä aiheutuva riski säilyä pitkään ajan. Siksi näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja lisämunuaiskuoren toimintaa on seurattava säännöllisesti. Myös potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuria annoksia kortikosteroideja kriittisissä tilanteissa, voivat olla riskiryhmässä. Heikentyneen lisämunuaiskuorivasteen mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Vaikeissa lisämunuaisten kuorikerroksen vajaatoimintatapauksissa voi erikoislääkärikonsultaatio olla tarpeen ennen elektiiivisiä toimenpiteitä.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidien haittavaikutusten aiheuttamat vaarat. Haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Systemisesti vaikuttavan ketokonatsolin käyttö samanaikaisesti tämän lääkkeen kanssa lisää systeemistä salmeterolialtistusta merkitsevästi. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QTc-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) esiintyvyyttä. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4-estäjien käyttöä on sen vuoksi vältettävä, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

Hengitystieinfektiot

TORCH-tutkimuksessa raportoitiin, että alahengitysteiden tulehduksia (erityisesti keuhkokuumetta ja bronkiittia) oli enemmän COPD-potilailla, jotka saivat salmeterolia/flutikasonipropionaattia 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa kuin potilailla, jotka saivat plaseboa. Samaa raportoitiin tutkimuksista SCO40043 ja SCO100250, joissa verrattiin pienempää annosta, salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (annos, jota ei ole hyväksytty käytettäväksi COPD-potilaille) pelkkään salmeteroliin annoksella 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.8 ja kohta 5.1). Kaikissa tutkimuksissa salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä oli saman verran keuhkokuumetapauksia. TORCH-tutkimuksessa iäkkäillä potilailla, potilailla, joiden painoindeksi oli pieni ($< 25 \text{ kg/m}^2$) ja potilailla, joiden tauti oli hyvin vaikea ($\text{FEV}_1 < 30 \%$ viitearvosta) oli suurin riski saada keuhkokuume riippumatta siitä, mitä hoitoa he saivat.

Hoitavien lääkäreiden on pidettävä mielessä keuhkokuumeen ja muiden alahengitystieinfektioiden mahdollisuus, koska näiden infektioiden oireet ovat usein samanlaisia kuin COPD:n pahenemisen oireet. Jos potilaalla, jolla on vaikea COPD, on ollut keuhkokuume, Aerivio Spiromax -hoito on arvioitava uudelleen.

Keuhkokuume COPD-potilailla

Keuhkokuumeen, mukaan lukien sairaalahoitoa vaativa keuhkokuume, esiintyvyyden on havaittu lisääntyvän inhaloitavia kortikosteroideja saavilla COPD-potilailla. Keuhkokuumeen riskin lisääntymisestä steroidiannoksen suurenemisen myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole osoitettu yhdenmukaisesti kaikissa tutkimuksissa.

Eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden keskinäisistä eroista keuhkokuumeriskin suuruuden suhteen ei ole yksiselitteistä kliinistä näyttöä.

Hoitavien lääkäreiden on pidettävä mielessä keuhkokuumeen mahdollisuus COPD-potilailla, koska näiden infektioiden oireet ovat usein samanlaisia kuin COPD:n pahenemisen oireet. Jos potilaalla, jolla on vaikea COPD, on ollut keuhkokuume, Aerivio Spiromax -hoito on arvioitava uudelleen.

Keuhkokuumeen riskitekijöitä COPD-potilailla ovat mm. tupakoinnin jatkaminen, korkea ikä, pieni painoindeksi (BMI) ja vaikea COPD.

Etniset ryhmät

Suuresta kliinisestä tutkimuksesta (SMART; Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial) saadut tiedot osoittivat, että afroamerikkalaisilla potilailla vakavien hengitykseen liittyvien haittatapahtumien tai kuoleman riski oli suurempi käytettäessä salmeterolia verrattuna plaseboon (ks. kohta 5.1). Ei tiedetä, johtuiko tämä farmakogeneettisistä vai muista tekijöistä. Syntyperältään mustia afrikkalaisia tai afrokaribialaisia potilaita pitää sen vuoksi kehottaa jatkamaan hoitoa, mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Aerivio Spiromax -hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Aerivio Spiromax ei ole tarkoitettu käytettäväksi lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.2). On kuitenkin huomattava, että lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka saavat suuria annoksia flutikasonipropionaattia (tyypillisesti $\geq 1\,000$ mikrogrammaa vuorokaudessa) voi olla erityinen riski saada systeemisiä vaikutuksia. Niitä voi ilmaantua varsinkin, jos suuria annoksia käytetään pitkiä aikoja. Mahdollisia systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, akuutti Addisonin kriisi ja lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen

hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen. Lapselle tai nuorelle on harkittava lähetettä lasten hengityssairauksiin erikoistuneelle lääkärille. Pitkäaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa saavien lasten pituuskasvun säännöllistä seuraamista suositellaan. Inhaloitavan kortikosteroidin annos on aina pienennettävä pienimmäksi annokseksi, jolla astman oireet pystytään pitämään tehokkaasti hallinnassa.

Suun infektiot

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa äänen käheyttä ja suun ja nielun ja harvoin ruokatorven kandidiaasia (sammasta) . Sekä kurkun ärsytykseen että suun ja nielun kandidiaasin esiintymiseen voi olla apua suun huuhtomisesta vedellä, minkä jälkeen vesi syljetään pois, ja/tai hampaiden harjaamisesta valmisteen käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä Aerivio Spiromax -hoitoa keskeyttämättä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on vaikea laktoosi-intoleranssi, on käytettävä tätä lääkettä varoen, ja potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Lääkkeen apuaine laktoosi saattaa sisältää pieniä määriä maitoproteiinia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita niille, joilla on vaikea maitoproteiiniyliherkkyys tai -allergia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beeta-adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä on vältettävä hoidettaessa potilaita, joilla on astma, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä. β_2 -agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian. Erityistä varovaisuutta on noudatettava vaikean akuutin astmakohtauksen aikana, koska tämä vaikutus voi voimistua ksantiinjohdannaisien, steroidien ja diureettien samanaikaisesta käytöstä.

Muiden β -adrenegisten lääkevalmisteiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivinen vaikutus.

Salmeteroli

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C_{max} ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa muiden salmeterolihoidon systeemivaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytysten) lisääntymiseen verrattuna siihen, kun salmeterolia tai ketokonatsolia käytetään yksinään (ks. kohta 4.4).

Verenpaineessa, pulssissa, veren glukoosi- ja kaliumpitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa tai lisännyt salmeterolin kumuloitumista lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Ketokonatsolin samanaikaista käyttöä on vältettävä, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten vaikutusten riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiiniin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 6 vuorokauden ajan sai 15 terveelle vapaaehtoiselle aikaan pientä, mutta tilastollisesti ei merkitsevää salmeterolialtistuksen lisääntymistä (1,4-kertainen C_{max} ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt vakavia haittavaikutuksia.

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi P450 3A4: n aiheuttamasta systeemisestä

puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasoni ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille miehille intranasalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä tutkimuksessa ritonaviiri (voimakas sytokromi P450 3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloitavan flutikasonipropionaatin osalta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumista on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien ei-toivottujen vaikutusten riski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten erytromysiinin, yhteiskäytön oletetaan myös lisäävän systeemistä altistusta flutikasonipropionaatille ja systeemisten ei-toivottujen vaikutusten vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava ja näiden lääkkeiden pitkäaikaista käyttöä on vältettävä, jos mahdollista.

Yhdessä CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa annettavan hoidon odotetaan suurentavan systeemisten sivuvaikutusten riskiä. Yhdistelmähoitoa tulisi välttää, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten riski, jolloin potilaita tulee valvoa systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) salmeterolin tai flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Aerivio Spiromax -valmistetta saa antaa raskaana oleville naisille vain, jos äidille koituva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hoidettaessa raskaana olevia naisia on käytettävä pienintä tehokasta flutikasonipropionaattiannosta, joka tarvitaan riittävään astmaoireiden hallintaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö salmeteroli ja flutikasonipropionaatti tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että salmeteroli ja flutikasonipropionaatti ja niiden metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

Rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Aerivio Spiromax -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja ihmisillä tehdyistä tutkimuksista ei ole. Eläintutkimuksissa ei kuitenkaan ole osoitettu, että salmeterolilla tai flutikasonipropionaatilla olisi vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aerivio Spiromax -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Koska Aerivio Spiromax sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, on odotettavissa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia kuin käytettäessä kumpaakin vaikuttavaa ainetta yksin. Näiden kahden vaikuttavan aineen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita haittavaikutuksia.

Salmeterolin/ flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimien ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Haittavaikutusten esiintymistiheydet johdettiin kliinisten tutkimusten tiedoista. Plaseboryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume (COPD-potilailla)	Yleinen ^{1,3,5}
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen ^{1,3}
	Ruokatorven kandidiaasi:	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti:	
	Ihon yliherkkyysoireet	Melko harvinainen
	Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus)	Harvinainen
	Hengitysoireet (dyspnea)	Melko harvinainen
	Hengitysoireet (bronkospasmi)	Harvinainen
Anafylaktiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki	Harvinainen	
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät piirteet, lisämunaiskuoren vajaatoiminta, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen ⁴
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Yleinen ³
	Hyperglykemia	Melko harvinainen ⁴
Psykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Käyttäytymismuutokset mukaan lukien psykomotorinen hyperaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiallisesti lapsilla)	Harvinainen
	Masentuneisuus, aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla)	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Päänsärky Vapina	Hyvin yleinen ¹ Melko harvinainen
Silmät	Kaihi Glaukooma Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)	Melko harvinainen Harvinainen ⁴ Tuntematon
Sydän	Sydämen tykyttely Takykardia Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja sydämen lisäyöntisyys). Eteisvärinä Angina pectoris	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nasofaryngiitti Kurkun ärsytys Äänen käheys/dysfonia Sinuiitti Paradoksaalinen bronkospasmi	Hyvin yleinen ^{2,3} Yleinen Yleinen Yleinen ^{1,3} Harvinainen ⁴
Iho ja ihonalainen kudos	Kontuusiot	Yleinen ^{1,3}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset Täpaturmaiset murtumat Nivelsärky Lihassärky	Yleinen Yleinen ^{1,3} Yleinen Yleinen

1. Raportoitu yleisesti plasebolla hoidetussa ryhmässä
2. Raportoitu plasebolla hoidetussa ryhmässä hyvin yleisesti
3. Raportoitu COPD-tutkimuksessa kolmen vuoden kuluessa
4. Ks. kohta 4.4
5. Ks. kohta 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

β_2 -agonistihoidon farmakologisia haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Paradoksaalinen bronkospasmi voi ilmetä, jolloin hengityksen vinkuna ja hengenahdistus lisääntyvät heti lääkkeen ottamisen jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi lievittyy nopeavaikutteisella bronkodilaattorilla ja pitäisi hoitaa välittömästi. Aerivio Spiromax -valmisteen käyttö on välittömästi lopetettava, potilaan tilanne arvioitava ja tarvittaessa aloitettava muu hoito.

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa äänen käheyttä ja suun ja nielun kandidiaasia (sammasta), ja harvemmin ruokatorven kandidiaasia. Sekä kurkun ärsytykseen että kandidiaasin esiintymiseen voi olla apua suun huuhtomisesta vedellä, minkä jälkeen vesi syljetään pois, ja/tai hampaiden harjaamisesta lääkevalmisteen käytön jälkeen. Oireellista suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla antifungaalisilla lääkkeillä Aerivio Spiromax -hoitoa keskeyttämättä.

Pediatriset potilaat

Aerivio Spiromax ei ole tarkoitettu käytettäväksi lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.2). Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia näissä ikäryhmissä ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4). Lapset saattavat myös kokea ahdistuneisuutta, unihäiriöitä ja käytöksen muutoksia, mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyneisyys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Aerivio Spiromax -valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa, mutta tietoja molempien vaikuttavien aineiden yliannostuksesta on annettu alla:

Salmeteroli

Salmeterolin yliannostuksen oireita ja merkkejä ovat huimaus, systolisen verenpaineen nousu, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Aerivio Spiromax -hoito joudutaan keskeyttämään lääkevalmisteen β -agonistikomponentin yliannostuksen vuoksi, on harkittava asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokaleemiaa saattaa myös esiintyä ja siksi seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Korvaavan kaliumin antamista on syytä harkita.

Flutikasonipropionaatti

Akuutti: Akuutti suositeltuja suurempien lääkeannosten inhalointi saattaa johtaa lisämunuaiskuoren toiminnan väliaikaiseen suppressioon. Kiireellinen ensiapu ei ole tarpeen, sillä lisämunuaiskuoren toiminta palautuu normaalisti muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimittauksilla.

Krooninen yliannostus: Lisämunuaiskuoren toimintaa on seurattava ja hoito systeemisellä kortikosteroidilla saattaa olla tarpeen. Hoitoa on jatkettava inhaloitavalla kortikosteroidilla suositellun annoksen mukaan, kun lisämunuaiskuoren toiminta on tasapainossa. Ks. kohta 4.4: ”Lisämunuaiskuoren toiminta”.

Flutikasonipropionaatin sekä akuuteissa että kroonisissa yliannostustapauksissa Aerivio Spiromax -hoitoa voidaan vielä jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhd.valmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK06

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Aerivio Spiromax -valmiste sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, joiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Kummankin vaikuttavan aineen vaikutusmekanismeja kuvataan alla.

Salmeteroli:

Salmeteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen (12 tuntia) β_2 -adrenoreseptoriagonisti, jonka pitkä sivuketju sitoutuu reseptorin toissijaiseen sitoutumiskohtaan.

Salmeteroli saa aikaan vähintään 12 tuntia kestävästä keuhkoputkien laajenemisesta, mikä on pitempi kuin perinteisillä lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla.

Flutikasonipropionaatti:

Inhaloitavan flutikasonipropionaatin suositusannokset saavat keuhkoissa aikaan anti-inflammatorisen glukokortikoidivaikutuksen, jolloin astman oireet ja pahenemisvaiheet lievittyvät vähemmällä haittavaikutuksella kuin annettaessa kortikosteroideja systeemisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alla kuvatut tutkimukset (GOAL, TORCH ja SMART) suoritettiin tällä samalla kiinteäannoksisella yhdistelmällä eli salmeteroliksi-nafoaatilla ja flutikasonipropionaatilla, mutta niissä tutkittiin aiemmin markkinoilla ollutta valmistetta; tässä kuvattuja tutkimuksia ei tehty Aerivio Spiromax -valmisteella.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti – kliiniset tutkimukset astmassa

Kaksitoista kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) verrattiin salmeterolin/flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja tehoa pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) tarkoituksena selvittää, ovatko astman hallinnan tavoitteet saavutettavissa.

Tutkimukseen osallistui 3 416 aikuista ja nuorta jatkuvaa astmaa sairastavaa potilasta. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin ****täysin hallintaan** (TC, total control) tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL osoitti, että salmeterolia/flutikasonipropionaattia saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneista potilaista. Salmeterolia/flutikasonipropionaattia käytettäessä astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroidiannoksella.

Astman ***hyvä hallinta** (WC, well controlled) saavutettiin nopeammin salmeteroli/flutikasonipropionaatilla kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoidossaoloaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli **hyvässä hallinnassa**, oli 16 päivää salmeteroli/flutikasonipropionaattia saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, johon kuuluneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli **hyvässä hallinnassa**, oli 16 päivää salmeteroli/flutikasonipropionaattia saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenveto tutkimustuloksista:

Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvään hallintaan (WC) ja **täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta	Salmeteroli/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen β -agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia (\leq 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa /päivä)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia ($>$ 500-1 000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai	62 %	29 %	47 %	16 %

vastaavaa/päivä)				
Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto	71 %	41 %	59 %	28 %

*Hyvässä hallinnassa oleva astma; oirepistemäärä ollut suurempi kuin 1 vähintään 2 päivän ajan (oirepistemäärä 1 määritelty seuraavasti: oireita esiintyy lyhytkestoisesti kerran päivän aikana), lyhytvaikutteisen β -agonistin käyttöä enintään 2 päivänä ja enintään 4 kertaa viikossa, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia häiritseviä vaikutuksia.

**Täysin hallinnassa oleva astma; ei oireita, ei lyhytvaikutteisten β -agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia häiritseviä vaikutuksia.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/100 mikrogrammaa/annos kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan harkita aloitushoidoksi potilaille, joilla on keskivaikea jatkuva astma ja joiden astman saamista nopeasti hallintaan pidetään välttämättömänä (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetussa rinnakkaisryhmin tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 318 potilasta iältään ≥ 18 vuotta, joilla oli jatkuva astma, arvioitiin turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa kaksi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeteroli/flutikasonipropionaatti-vahvuuden kaksinkertaisen inhalaatiomäärän ottaminen 14 vuorokauden ajan johti pieneen kasvuun β -agonisteihin liittyvien häiritsevien tapahtumien määrässä (vapina; 1 potilas [1 %] vs. 0, palpitaatio; 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], lihaskouristukset; 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) ja samanlaisen esiintymiseen kortikosteroideihin liittyvien häiritsevien tapahtumien määrässä (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) verrattuna yhteen inhalaatioon kahdesti vuorokaudessa. Tämä pieni kasvu β -agonisteihin liittyvien häiritsevien tapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan salmeteroli/flutikasonipropionaattiannoksen kaksinkertaistamista aikuisille potilaille, jotka tarvitsevat lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) inhaloitavan kortikosteroidiannoksen suurentamista.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatilla - kliiniset COPD-tutkimukset

TORCH oli COPD-potilaille tehty 3-vuotinen tutkimus, jossa selvitettiin inhalaatiojauheena annetun salmeteroli/flutikasonipropionaatin 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, inhalaatiojauheena annetun salmeterolin 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, inhalaatiojauheena annetun flutikasonipropionaatin (FP) 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai plasebon vaikutusta kaikista syistä aiheutuviin kuolemiin. COPD-potilaat, joilla alkutilanteen FEV₁ ennen bronkodilataattorin käyttöä oli < 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin kaksoissokkoutetulle lääkitykselle. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää muuta tavanomaista COPD-lääkitystä paitsi inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkäaikaista hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla. Kaikkien potilaiden elossaolo 3 vuoden kohdalla määritettiin, riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen käytön. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä aiheutuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla vertailussa salmeteroli/ flutikasonipropionaatti vs. plasebo.

	Plasebo N = 1 524	Salmeteroli 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeteroli/flutikasoni- propionaatti 50/500 N = 1 533
Kaikista syistä aiheutuneet kuolemat 3 vuoden kuluttua				
Kuolemien lukumäärä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. plasebo (CI) p-arvo	--	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
Riskisuhde flutikasoni-propionaatti /salmeteroli 500/50 vs. komponentit	--	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	--

(luottamusvälit) (CI)				
p-arvo				

1. P-arvo ei ollut merkitsevä, tarkistettuna kahdessa väliallyksissä tupakointitatuksen mukaan (log-rank-analyysi)

Salmeteroli/flutikasonipropionaattia saaneiden potilaiden elossaolossa nähtiin positiivinen suuntaus verrattuna plaseboon tutkimuksen 3 vuoden aikana. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$).

Niiden potilaiden osuus, jotka kuolivat 3 vuoden kuluessa COPD:hen liittyvistä syistä, oli plaseboryhmässä 6,0 %, salmeteroliryhmässä 6,1 %, flutikasonipropionaattiryhmässä 6,9 % ja salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä 4,7 %.

Salmeteroli/flutikasonipropionaatti (FP) -ryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän kohtalaisia tai vaikeita COPD:n pahenemisvaiheita vuosittain kuin salmeteroliryhmässä, FP-ryhmässä tai plaseboryhmässä (keskiarvo salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, FP-ryhmässä 0,93 ja plaseboryhmässä 1,13). Tämä tarkoittaa kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 %:lla (95 % CI: 19-31 %; $p < 0,001$) verrattuna plaseboon, 12 % vähenemistä verrattuna salmeteroliin (95 % CI: 5-19 %, $p = 0,002$) ja 9 % verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 % CI: 1-16 %, $p < 0,024$). Salmeteroli vähensi merkitsevästi pahenemisvaiheiden määriä 15 %:lla verrattuna plaseboon (95 % CI: 7-22 %; $p < 0,001$) ja FP vastaavasti 18 %:lla (95 % CI: 11-24 %; $p < 0,001$).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu, mitattuna ”St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)” -kyselyn avulla, parani kaikilla vaikuttavaa ainetta sisältävillä hoidoilla verrattuna plaseboon. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeteroli/flutikasonipropionaatilla -3,1 yksikköä plaseboon verrattuna (95 % CI: -4,1-2,1; $p < 0,001$) ja salmeteroliin verrattuna se oli -2,2 yksikköä ($p < 0,001$) ja flutikasonipropionaattiin verrattuna -1,2 yksikköä ($p = 0,017$). Neljän yksikön vähenemää pidetään kliinisesti merkitseväenä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittavaikutuksena kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % lumelääkeryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % FP-ryhmässä ja 19,6 % salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä (salmeteroli/flutikasonipropionaatin ja plasebon välinen riskisuhde: 1,64, 95 % CI: 1,33-2,01, $p < 0,001$). Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijassa keuhkokuumeesta johtuvien kuolemien määrä oli 7 plasebo-, 9 salmeteroli-, 13 FP- ja 8 salmeteroli/flutokasonipropionaattiryhmässä. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa (5,1 % placebo-, 5,1 % salmeteroli-, 5,4 % FP- ja 6,3 % salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmässä; riskisuhde salmeteroli/flutikasonipropionaatti vs. plasebo oli 1,22; 95 % CI: 0,87-1,72, $p = 0,248$).

Plasebokontrolloiduissa yli 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että salmeteroli/flutikasonipropionaatin 50/500 mikrogrammaa säännöllinen käyttö parantaa keuhkojen toimintaa ja vähentää hengenahdistusta sekä oireita lievittävän lääkityksen käyttöä.

Tutkimukset SCO40043 ja SCO100250 olivat satunnaistettuja, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmä-, toistotutkimuksia potilaille, joilla oli COPD ja joiden FEV₁ oli alle 50 % viitearvosta ja joilla oli ollut COPD:n pahenemisvaiheita. Tutkimuksissa verrattiin 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (annos, jota ei ole hyväksytty Euroopan unionissa COPD:n hoitoon), ja pelkän salmeterolin 50 mikrogramman kahdesti vuorokaudessa tehoa keskivaikeiden/vaikeiden COPD:n pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään. Keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe määriteltiin sellaiseksi oireiden pahenemiseksi, joka vaati hoidoksi suun kautta otettua kortikosteroidia ja/tai antibiootteja tai johti sairaalahoitoon.

Tutkimuksissa oli neljän viikon sisäänajovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat salmeteroli/FP:ia 50/250 mikrogrammaa, jotta COPD:n lääkitys saatiin yhdenmukaiseksi ja tauti saatiin rauhoittumaan ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutetulle lääkeshoidolle 52 viikon ajaksi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 salmeteroli/FP 50/250 -ryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman COPD-lääkityksensä

käytön, paitsi lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita. Hengitettävien pitkävaikutteisten β_2 -agonistien ja antikolinergisten lääkkeiden, salbutamoli/ipratropiumbromidi-yhdistelmävalmisteiden, oraalisten β_2 -agonistien ja teofylliinivalmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitojakson aikana. Suun kautta otetut kortikosteroidit ja antibiootit, käytettynä erityisten hoito-ohjeiden mukaan, sallittiin COPD:n pahenemisvaiheiden akuuttiin hoitoon. Koko tutkimusten ajan potilaat käyttivät salbutamolial tarpeen mukaan.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 -hoidolla oli merkitsevästi vähemmän keskivaikeita/vaikeita COPD:n pahenemisvaiheita vuodessa kuin salmeterolilla (SCO40043: 1,06 ja 1,53 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 % CI: 0,58-0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 ja 1,59 potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 % CI: 0,58-0,83, $p < 0,001$). Toissijaisten tehokkuusmittarien (aika ensimmäiseen kohtalaiseen/vaikeaan pahenemisvaiheeseen, oraalista kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV₁-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat annettaessa salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa merkitsevästi parempia kuin salmeterolilla. Lääkitysten haittavaikutusprofiilit olivat samanlaisia lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia (kandidiaasi ja dysfonia) salmeteroli/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä verrattuna salmeteroliryhmään. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaasta (7 %) salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 mikrogramman ryhmässä ja 25 potilaasta (3 %) salmeteroliryhmässä. Salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 mikrogrammaa -ryhmässä raportoitu suurempi keuhkokuumeen ilmeneminen näyttää olevan samaa luokkaa kuin ilmaantuvuus, jota on raportoitu, kun käytössä on ollut salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa TORCH-tutkimuksessa.

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial SMART)

SMART oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 28 viikkoa kestänyt, USA:ssa rinnakkaisryhmille tehty monikeskustutkimus, jossa 13 176 potilasta sai salmeterolia (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) ja 13,179 potilasta plaseboa tavanomaisen astmalääkityksen lisäksi. Tutkimukseen otettiin vähintään 12-vuotiaita astmapotilaita, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia β -agonisteja. Inhaloitavien kortikosteroidien käyttö tutkimuksen sisäänottovaiheessa kirjattiin, mutta käyttöä ei vaadittu tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hengitykseen liittyvien kuolemien ja hengenvaarallisten tapahtumien yhdistelmä.

SMART-tutkimuksen keskeiset tulokset: ensisijainen päätetapahtuma

Potilasryhmä	Ensisijaisten päätetapahtumien määrä / potilaiden määrä		Suhteellinen riski (95 %:n luottamus- välit)
	salmeteroli	plasebo	
Kaikki potilaat	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Afroamerikkalaiset potilaat	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54; 10,90)

(Vahvennetulla merkitty riski on tilastollisesti merkitsevä 95 %:n tasolla.)

SMART-tutkimuksen keskeiset tulokset inhaloitujen steroidien käytön suhteen lähtötilanteessa: toissijaiset päätetapahtumat

	Toissijaisten päätetapahtumien määrä/potilaiden määrä		Suhteellinen riski (95 %:n luottamusvälit)
	salmeteroli	plasebo	
Hengitykseen liittyneet kuolemat			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)

Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Astmaan liittynyt kuolema tai hengenvaarallinen tapahtuma yhdessä			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
Astmaan liittyneet kuolemat			
Inhaloitavia steroideja käyttäneet potilaat	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Potilaat, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia steroideja	9/7 049	0/7 041	*

(*=ei voitu laskea, koska plaseboryhmässä ei ollut yhtään ko. haittatapahtumaa. Vahvennetulla merkitty riski on tilastollisesti merkitsevä 95 %:n tasolla. Yllä olevassa taulukossa esitetyt erot toissijaisissa päätetapahtumissa olivat tilastollisesti merkitseviä koko otoksessa.) Erot toissijaisissa päätetapahtumissa ”yhdistelmä kaikista kuolemista ja hengenvaarallisista tapahtumista”, ”kuolema mistä tahansa syystä” ja ”sairaalahoito mistä tahansa syystä” eivät olleet tilastollisesti merkitseviä koko tutkitussa potilasjoukossa.

Sisäänhengityksen huippuvirtaus Spiromax-laitteen kautta

Astmaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla (4-17-vuotiaita), astmaa sairastavilla aikuisilla (18-45-vuotiaita), ja COPD:tä sairastavilla aikuisilla (yli 55 -vuotiaita) ja terveillä vapaaehtoisilla (18-45-vuotiaita) suoritettiin satunnaistettu, avoin cross-over-tutkimus, jonka tavoitteena oli arvioida sisäänhengityksen huippuvirtausnopeutta (PIFR) ja muita siihen liittyviä inhalaatioparametrejä (plaseboa sisältäneellä) Spiromax-laitteella suoritetun inhalaation jälkeen verrattuna inhalaatioon jo markkinoilla olevalla, (plasebo-) jauhetta sisältäneellä moniannosinhalaattorilla. Näissä tutkimushenkilöiden ryhmissä arvioitiin parhaan mahdollisen opastuksen (t.s. voimakas sisäänhengitys inhalaation aikana) vaikutusta jauheen inhalointitekniikkaan tai inhalointinopeuteen ja -määrään. Samalla arvioitiin mahdollisia eroja inhalaatiotuloksissa käytettyjen laitteiden mukaan.

Tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että iästä ja taustasairaudesta riippumatta astmaa sairastavat lapset, nuoret ja aikuiset samoin kuin COPD-potilaat pystyivät saavuttamaan Spiromax-laitteella samanlaisen sisäänhengityksen virtausnopeuden kuin markkinoilla jo olevalla, jauhetta sisältävällä moniannosinhalaattorilla saavutettu nopeus. Astma- ja COPD-potilaat saavuttivat keskimääräisen sisäänhengityksen huippuvirtausnopeuden (PIFR) saatuaan parhaan mahdollisen opastuksen (t.s. voimakas inhalaatio) oli yli 60 l/min. Tiedetään, että molemmat laitteet tuottavat tällä virtausnopeudella vertailukelpoiset määrät lääkettä keuhkoihin.

Kaikki astmaa tai COPD:tä sairastavat koehenkilöt saavuttivat opastuksen jälkeen PIFR-arvon, joka oli suurempi kuin 60 l/min. On tärkeää hengittää sisään voimakkaasti optimaalisen annostuksen varmistamiseksi.

Spiromax-moniannos-jauheinhalaattorin kautta inhaloitaessa lääkkeen optimaalinen keuhkoihin kulkeutuminen edellyttää yli 60 l/min virtausnopeutta.

Jotta kaikki potilaat varmasti saavuttavat sellaisen PIFR-arvon, joka tarvitaan annoksen keuhkoihin saattamiseen, potilaan on harjoiteltava Spiromax-laitteen käyttöä ja häntä on opastettava siinä, myös voimakkaan sisäänhengityksen välttämättömyyden suhteen (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Aerivio Spiromaxia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Aerivio Spiromax -valmisteen turvallisuutta ja tehoa kyseisen ryhmän hoidossa ei ole varmistettu. Alla esitetyt tiedot viittaavat pienempään annokseen kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta, joka sisältää näitä kahta vaikuttavaa ainetta, eikä Aerivio Spiromax -valmistetta ole saatavana sillä annoksella tai vahvuudella. Esitellyt tutkimukset suoritettiin aiemmin markkinoilla olleella valmisteella, jota oli saatavana kolmena eri vahvuutena; tutkimuksia ei suoritettu Aerivio Spiromax -valmisteella.

Tutkimuksessa, johon osallistui 158 oireellista astmaa sairastavaa 6–16-vuotiasta lasta, salmeteroli/flutikasonipropionaatti-yhdistelmä oli yhtä tehokas oireiden hallinnan ja keuhkojen toiminnan kannalta kuin flutikasonipropionaattiannoksen kaksinkertaistaminen. Tutkimuksen tarkoituksena ei ollut tarkastella vaikutusta pahenemisvaiheisiin.

12 viikon tutkimuksessa 4–11-vuotiaille lapsille [n=257] annettiin joko salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/100 -valmistetta tai salmeterolia 50 mikrogrammaa + flutikasonipropionaattia 100 mikrogrammaa, molempia kahdesti päivässä, ja molemmissa haaroissa saavutettiin 14 prosentin sisäänhengityksen huippuvirtausnopeuden paraneminen sekä parannukset oirepistemäärässä ja salbutamolihätkäkäytössä. Hoitohaarojen välillä ei ilmennyt eroja. Turvallisuusparametreissa ei hoitohaarojen välillä ollut eroja.

12 viikon satunnaistetussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa tutkittiin 4–11-vuotiaita jatkuvaa astmaa sairastavia lapsia [n=203], joilla oli oireita inhaloitavan kortikosteroidin käytöstä huolimatta. Turvallisuus oli tutkimuksen ensisijainen tavoite. Lapsille annettiin joko salmeteroli/flutikasonipropionaatti-valmistetta (50/100 mikrogrammaa) tai pelkkää flutikasonipropionaattia (100 mikrogrammaa) kahdesti päivässä. Kaksi salmeteroli/flutikasonipropionaatti-yhdistelmää saanutta ja viisi flutikasonipropionaattia saanutta lasta keskeytti tutkimukseen osallistumisen astman pahenemisen takia. 12 viikon jälkeen yhdelläkään kummankaan hoitohaaran lapsista ei ollut epätavallisen alhaista 24 tunnin kortisolihätkäeritystä virtsaan. Hoitohaarojen turvallisuusprofiileissa ei ollut muita eroja.

5.2 Farmakokinetiikka

Kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa voidaan tarkastella erikseen.

Salmeteroli

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Plasman lääkepitoisuudella ei sen vuoksi ole merkitystä hoitovaikutuksen ennakoinnissa. Salmeterolin farmakokinetiikasta on vain rajoitetusti tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun lääkkeen matalia pitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

Flutikasonipropionaatti

Yhden inhaloidun flutikasoniannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä henkilöissä on noin 5–11 % inhalaattorista riippuen. Astma- tai COPD-potilaiden systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonille on havaittu olevan vähäisempää.

Imeytyminen

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoista ja on alussa nopeaa, mutta hidastuu sen jälkeen. Inhaloidun flutikasonipropionaattiannoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja suuren ensikierron metabolian takia. Näiden vuoksi niellyn flutikasonin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistuminen kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

Jakautuminen

Flutikasonipropionaatille on ominaista suuri plasmapuhdistuma (1 150 ml/min) ja jakautumistilavuus (noin 300 l) ja noin 8 tunnin terminaalinen puoliintumisaika. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

Biotransformaatio

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymin avulla inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löytynyt ulosteesta.

Eliminaatio

Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on vähäinen. Alle 5 % annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina. Suurin osa annoksesta erittyy ulosteeseen metaboliitteina ja muuttumattomana lääkeaineena.

Pediatriset potilaat

Aerivio Spiromaxia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Aerivio Spiromax -valmisteen turvallisuutta ja tehoa kyseisen ryhmän hoidossa ei ole varmistettu. Alla esitetyt tiedot viittaavat alhaisempaan annokseen kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta, joka sisältää näitä kahta vaikuttavaa ainetta, eikä Aerivio Spiromax -valmistetta ole saatavana sen vahvuisena.

Populaatio-farmakokineettisessä analyysissä, joka perustui 9 kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen ja käsitti 350 astmaa sairastavaa 4–77 vuoden ikäistä potilasta (joista 4–11-vuotiaita 174), oli salmeteroli/flutikasonipropionaatti-inhalaatiojauhe 50/100 -hoidon yhteydessä havaittavissa korkeampi flutikasonipropionaatin systeeminen altistus kuin flutikasonipropionaatti-inhalaatiojauhe 100 -hoidon yhteydessä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät suurten annosten farmakologisiin vaikutuksiin. Näissä kokeissa salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin erikseen.

Lisäntymistutkimuksissa glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan eläimille epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei kuitenkaan näytä olevan merkitystä käytettäessä suositeltuja annoksia ihmiselle. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu ilmenevän sikiötoksisuutta ainoastaan altistusten ollessa suuria. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joilla glukokortikoidien tiedetään aiheuttavan epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Foliokääreen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä suukappaleen suojus suljettuna foliokääreen poistamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Inhalaattori on valkoinen ja siinä on puoliksi läpinäkyvä, keltainen suukappaleen suojus. Inhalaattorin osat, jotka tulevat kosketuksiin lääkkeen tai limakalvojen kanssa, on valmistettu akryylinitriilibutadieenistyreenistä (ABS), polyetyleenistä (PE) ja polypropyleenistä (PP). Jokainen inhalaattori sisältää 60 annosta ja on kääritty folioon.

Pakkauskoot: 1 ja 3 inhalaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. elokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammaa / 500 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
salmeteroli/flutikasonipropionaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen mitattu annos sisältää 50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Jokainen vapautunut annos (suukappaleesta saatu annos) sisältää 45 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksinafoaattina) ja 465 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. **Katso lisätietoja pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe

1 inhalaattori, joka sisältää 60 annosta.

3 inhalaattoria, joista jokainen sisältää 60 annosta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste huolellisesti ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytä lääkärin ohjeiden mukaan.

Pakkauksen etupuoli: Ei pidä käyttää lapsille tai nuorille.

Pakkauksen sivu: Käytettäväksi vain aikuisille, vähintään 18 vuotta täyttäneille.

Ei pidä käyttää lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Käytettävä 3 kuukauden kuluessa foliokääreen poistamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Pidä suokappaleen suojus suljettuna foliokääreen poistamisen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Aerivio Spiromax 50 mikrog/500 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteiden.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammaa / 500 mikrogrammaa inhalaatiojauhe

salmeteroli/flutikasonipropionaatti

Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 1 inhalaattorin

6. MUUTA

Pidä suukappaleen suojus suljettuna ja käytä 3 kuukauden kuluessa foliokääreen poistamisesta.

Teva B.V.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INHALAATTORI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Aerivio Spiromax 50 mikrog/500 mikrog
Inhalaatiojauhe

salmeteroli/flutikasonipropionaatti

Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste huolellisesti ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 annosta

6. MUUTA

Vain aikuisille.

Sisältää laktoosia.

Aloitus:

Teva B.V.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammaa / 500 mikrogrammaa inhalaatiojauhe salmeteroli/flutikasonipropionaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aerivio Spiromax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Aerivio Spiromaxia
3. Miten Aerivio Spiromaxia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aerivio Spiromaxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aerivio Spiromax on ja mihin sitä käytetään

Aerivio Spiromax sisältää kahta lääkettä, salmeterolia ja flutikasonipropionaattia:

- Salmeteroli on pitkävaikutteinen bronkodilataattori (keuhkoputkia laajentava aine). Bronkodilataattorit auttavat keuhkoputkia pysymään auki helpottaen ilman kulkua sisään ja ulos. Vaikutus kestää vähintään 12 tuntia.
- Flutikasonipropionaatti on kortikosteroidi, joka vähentää keuhkoputkien turvotusta ja ärsytystä.

Lääkäri on määrännyt sinulle tätä lääkettä jommankumman alla mainitun sairauden hoitoon:

- vaikea astma, estämään hengenahdistuskohtauksia ja vinkumista, tai
- keuhkohtaumatauti (COPD), vähentämään oireiden pahenemisvaiheita.

Käytä Aerivio Spiromaxia päivittäin lääkärin ohjeiden mukaisesti. Tämä varmistaa sen, että se vaikuttaa tehokkaasti ja pitää astmasi tai keuhkohtaumatautisi tarkoituksenmukaisessa hallinnassa.

Aerivio Spiromax auttaa estämään hengenahdistuskohtauksia ja hengityksen vinkumista. Aerivio Spiromaxia ei pidä kuitenkaan käyttää hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkunan lievittämiseen. Jos näitä oireita ilmenee, käytä nopeavaikutteista inhaloitavaa kohtauslääkettä, esim. salbutamolia. Pidä nopeavaikutteinen inhaloitava kohtauslääke aina mukanas.

Aerivio Spiromaxia saa käyttää vaikean astman hoitamiseen vain aikuisilla, jotka ovat vähintään 18-vuotiaita, sekä keuhkohtaumatautia sairastavilla aikuisilla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Aerivio Spiromaxia

Älä käytä Aerivio Spiromaxia

jos olet allerginen (yliherkkä) salmeterolille, flutikasonipropionaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Aerivio Spiromaxia, jos sinulla on:

- sydänsairaus, mukaan lukien epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntitiheys
- kilpirauhasen liikatoiminta
- korkea verenpaine
- diabetes (Aerivio Spiromax saattaa nostaa verensokeriasi)
- alhainen veren kaliumarvo
- tuberkuloosi (tb) nyt tai on ollut aikaisemmin tai on nyt jokin muu keuhkoinfektio.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Aerivio Spiromax

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös muita astmalääkkeitä tai lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Aerivio Spiromax ei välttämättä sovi otettavaksi joidenkin muiden lääkkeiden kanssa.

Ennen kuin alat ottaa Aerivio Spiromaxia, kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- beetasalpaajat (esim. atenololi, propranololi ja sotaloli). Beetasalpaajia käytetään pääasiassa korkean verenpaineen tai jonkin muun sydänsairauden, esim. angina pectoris -kivun, hoitoon.
- infektio lääkkeet (esim. ritonaviiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli ja erytromysiini). Jotkin näistä lääkkeistä saattavat lisätä salmeterolin tai flutikasonipropionaatin määrää elimistössäsi. Tämä voi lisätä riskiäsi saada Aerivio Spiromax -hoidosta haittavaikutuksia, esim. sydämen lyöntien epäsäännöllisyyttä, tai haittavaikutukset voivat pahentua.
- kortikosteroidit (suun kautta tai injektiona). Jos olet käyttänyt näitä lääkkeitä äskettäin, tämä voi lisätä vaaraa, että Aerivio Spiromax vaikuttaa lisämunuaisiisi.
- diureetit (nesteenoistolääkkeet), joilla hoidetaan kohonnutta verenpainetta.
- muut keuhkoputkia laajentavat lääkkeet (esim. salbutamoli).
- ksantiinilääkkeet, kuten aminofylliini ja teofylliini. Näitä käytetään usein astman hoitoon.

Jotkin lääkkeet saattavat voimistaa Aerivio Spiromax -valmisteen vaikutuksia, ja lääkäri saattaa haluta seurata sinua tarkemmin, jos otat näitä lääkkeitä (kuten jotkin HIV-lääkkeet: ritonaviiri, kobisistaatti).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole tiedossa, voiko tämä lääke erittyä äidinmaitoon. Jos imetät, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aerivio Spiromax ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Aerivio Spiromax sisältää laktoosia

Laktoosi on eräs sokeri, jota on maidossa. Laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiinia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin laktoosi-intoleranssi tai muu sokeri- tai maitoallergia, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Aerivio Spiromaxia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Käytä Aerivio Spiromaxia joka päivä kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen käytön. Älä ota suositeltua annosta enempää. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Aerivio Spiromaxin käytön tai pienennät annosta.
- Inhaloi Aerivio Spiromax suun kautta keuhkoihin.

Suositteltu annos on:

Vaikea astma vähintään 18-vuotiailla aikuisilla

Yksi inhalaatio kaksi kertaa vuorokaudessa

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Yksi inhalaatio kaksi kertaa vuorokaudessa

Jos käytät Aerivio Spiromaxia astman hoitoon, lääkäri tarkistaa oireesi säännöllisesti.

Lääkäri auttaa sinua astman hoidossa säätämällä tämän lääkkeen annoksen pienimpään annokseen, jolla astmasi pysyy hallinnassa. Jos lääkäristä tuntuu, että tarvitset Aerivio Spiromaxin pienintä mahdollista annosta pienemmän annoksen, lääkäri voi määrätä sinulle hoidon muulla inhalaattorilla, joka sisältää samoja vaikuttavia aineita kuin Aerivio Spiromax, mutta jonka kortikosteroidiannos on pienempi. Älä kuitenkaan muuta lääkärin määräämien inhalaatiokertojen määrää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos astmasi pahenee tai hengityksesi vaikeutuu, ota heti yhteys lääkäriin. Jos hengityksesi vinkuna tuntuu lisääntyvän, jos rintaasi puristaa useammin tai jos sinun on käytettävä useammin nopeavaikutteista kohtauslääkettäsi, hengitysvaikeutesi saattavat olla lisääntymässä ja saatat sairastua vakavasti. Jatka tällöin Aerivio Spiromaxin käyttöä, mutta älä lisää annosten määrää. Ota heti yhteys lääkäriin, sillä saatat tarvita muutakin hoitoa.

Käyttöohjeet

Opastus

Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta opastaa sinua inhalaattorin käytössä. He opettavat sinulle myös, miten otat annoksen niin, että sillä on haluttu vaikutus. Opastus on tärkeää, jotta saat varmasti tarvitsemasi annoksen. Jos et ole saanut tätä opastusta, pyydä ennen ensimmäistä käyttökertaa lääkärinä, sairaanhoitajaa tai apteekkihenkilökuntaa näyttämään, miten inhalaattoria käytetään oikein.

Lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan on myös tarkastettava Spiromax-laitteen käyttösi silloin tällöin varmistaakseen, että käytät laitetta oikein ja ohjeistuksen mukaisesti. Jos et käytä Aerivio Spiromaxia oikein ja/tai et hengitä sisään riittävän **voimakkaasti**, et välttämättä saa riittävää määrää lääkettä keuhkoihisi. Jos keuhkoihisi ei päädy riittävää määrää lääkettä, lääke ei lievitä astman tai keuhkohtaumataudin oireita halutulla tavalla.

Ennen Aerivio Spiromaxin käyttöä

Ennen kuin käytät Aerivio Spiromaxia **ensimmäistä kertaa**, sinun on tehtävä seuraavat valmistelevat toimenpiteet:

- Tarkista annoslaskimesta, että inhalaattorissa on 60 sumuteannosta.
- Kirjoita inhalaattorissa olevaan etikettiin se päivämäärä, jolloin avasit foliopussin.
- Inhalaattoria ei tarvitse ravistaa ennen käyttöä.

Miten sumuteannos otetaan

1. **Pidä inhalaattoria** siten, että puoliksi läpinäkyvä keltainen suukappaleen suojus on alhaalla. Inhalaattoria ei tarvitse ravistaa.



2. Avaa suukappaleen suojus kääntämällä sitä alaspäin kunnes kuulet selkeän naksahdavan äänen. Inhalaattori on nyt käyttövalmis.



3. Hengitä ulos rauhallisesti (niin syvään kuin tuntuu mukavalta). Älä hengitä ulos inhalaattorin läpi.
4. Aseta suukappale hampaittesi väliin. Älä pure suukappaletta. Purista huulet suukappaleen ympärille. Varo tukkimasta inhalaattorin ilmanpoistoaukkoja. Hengitä sisään suun kautta mahdollisimman syvään ja voimakkaasti. Huomaa, että sisäänhengityksen on tapahduttava **voimakkaasti**.



5. Pidätä hengitystäsi noin 10 sekunnin ajan tai niin pitkään kuin tuntuu mukavalta.
6. Ota inhalaattori pois suustasi. Saatat huomata suussasi makua ottaessasi sumuteannoksen.
7. **Hengitä sitten ulos rauhallisesti** (älä hengitä ulos inhalaattorin läpi). **Sulje suukappaleen suojus.**



Huuhtelee sitten suusi vedellä ja sylje vesi pois ja/tai harjaa hampaasi. Tämä voi auttaa ehkäisemään sammaksen syntymistä ja/tai äänen käheytymistä.

Älä yritä purkaa inhalaattoria tai poistaa tai vääntää suukappaleen suojusta. Suukappaleen suojus on kiinni inhalaattorissa eikä sitä saa irrottaa. Älä käytä inhalaattoria, jos se on vaurioitunut tai jos suukappale on irronnut siitä. Älä avaa ja sulje suukappaleen suojusta, ellei aiot juuri käyttää inhalaattoria.

Jos avaat ja suljet suukappaleen ottamatta sumuteannosta, annos säilyy kuitenkin inhalaattorissa valmiina seuraavaa ottokertaa varten. Ylimääräisen tai kaksinkertaisen lääkeannoksen ottaminen vahingossa yhden inhalaation aikana ei ole mahdollista.

Pidä suukappale suljettuna aina paitsi silloin, kun aiot juuri käyttää inhalaattoria.

Inhalaattorin puhdistaminen

Pidä inhalaattori kuivana ja puhtaana.

Voit tarvittaessa pyyhkiä inhalaattorin suukappaleen käytön jälkeen kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä.

Milloin on vaihdettava uuteen Aerivio Spiromaxiin

- Laitteen takapuolella oleva annoslaskin ilmaisee, kuinka monta annosta (inhalaatiota) inhalaattorissasi on jäljellä. Täynnä olevan laitteen annosten lukumäärä on 60.



- Annoslaskin näyttää jäljellä olevien annosten määrän vain parillisina lukuina.
- Kun annoksia on jäljellä 20 tai vähemmän (viimeiset luvut ovat 8, 6, 4 ja 2) numerot näkyvät punaisina valkoisella pohjalla. Kun ikkunassa näkyvät numerot muuttuvat punaisiksi, ota yhteys lääkäriin uuden inhalaattorin saamiseksi.

Huom!

- Suukappale naksahdelee vaikka inhalaattori olisikin tyhjä. Jos avaat ja suljet suukappaleen suojuksen ottamatta annosta, annoslaskin tulkitsee sen annoksen ottamiseksi.

Jos käytät enemmän Aerivio Spiromaxia kuin sinun pitäisi

On tärkeää, että käytät inhalaattoria ohjeiden mukaan. Jos otat vahingossa määrättyä enemmän annoksia, keskustele asiasta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Voit huomata, että sydämesi lyö tavallista nopeammin ja tuntee olosi huteraksi. Sinulla saattaa myös ilmetä huimausta, päänsärkyä, lihaskivertä ja nivelsärkyä.

Jos olet ottanut pitkään liikaa Aerivio Spiromax -annoksia, sinun pitää kysyä neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta. Tämä siksi, että suuri määrä Aerivio Spiromaxia voi pienentää lisämunuaisten tuottamien steroidihormonien määrää elimistössäsi.

Jos unohdat käyttää Aerivio Spiromaxia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota vain seuraava annos tavalliseen aikaan.

Jos lopetat Aerivio Spiromaxin käytön

On hyvin tärkeää, että otat Aerivio Spiromax -annoksesi joka päivä ohjeiden mukaan. **Jatka lääkkeen käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan. Älä lopeta Aerivio Spiromaxin käyttöä tai pienennä annostasi äkillisesti.** Tämä voi pahentaa hengitysvaikeuksiasi.

Lisäksi Aerivio Spiromaxin äkillinen käytön lopettaminen tai annoksen pienentäminen voi joskus (hyvin harvoin) aiheuttaa lisämunuaisten vaivoja (lisämunuaisten vajaatoimintaa), joka voi joskus johtaa haittavaikutuksiin.

Mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

- vatsakipu
- väsymys ja ruokahaluttomuus, pahoinvointi
- huonovointisuus ja ripuli
- painon lasku
- päänsärky ja uneliaisuus
- veren alhaiset sokeriarvot
- alhainen verenpaine ja kohtaukset.

Lisämunaisten vajaatoiminta voi pahentua, jos elimistösi kohdistuu räsistusta esim. kuumeen, vamman (esim. onnettomuus tai loukkaantuminen), infekktion tai leikkauksen vuoksi. Silloin sinulla saattaa ilmetä yllä mainittuja oireita.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Jotta tällaisia oireita ei ilmaantuisi, lääkäri saattaa määrätä sinulle lisää kortikosteroideja (esim. prednisolonia) tablettien muodossa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutusten riskin vähentämiseksi lääkäri määrää sinulle tämän lääkeyhdistelmän pienimmän annoksen, jolla astmasi tai keuhkohtaumatautisi pysyy hallinnassa.

Allergiset reaktiot: voit huomata, että hengityksesi vaikeutuu välittömästi Aerivio Spiromaxin käytön jälkeen. Hengityksesi voi vinkua ja sinua voi yskittää tai hengästyttää. Voit myös havaita kutinaa, ihottumaa (nokkosihottuma) ja turvotusta (yleensä kasvoissa, huulilla, kielessä tai kurkussa), tai voit yhtäkkiä havaita, että sydämesi sykkii tiheästi tai tuntee, että sinua heikottaa tai huimaa (mikä voi johtaa pyörtymiseen tai tajunnan menetykseen). **Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista tai jos ne ilmaantuvat äkillisesti Aerivio Spiromaxin käytön jälkeen, lopeta Aerivio Spiromaxin käyttö ja kerro oireista heti lääkäriille.** Allergiset reaktiot Aerivio Spiromaxille ovat melko harvinaisia (niitä voi esiintyä yhdellä 100:sta).

Muut haittavaikutukset luetellaan alla:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä yli yhdellä potilaalla 10:stä)

- päänsärky; tämä yleensä lievenee tai menee ohi hoidon jatkuessa
- keuhkohtaumatautipotilailla on raportoitu nuhakuumeiden määrän lisääntymistä.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- sammas (kipeät, kellertävät, kohollaan olevat laikut) suussa ja kurkussa. Myös kipu kielessä ja äänen käheys sekä kurkun ärsytys. Suun huuhtominen vedellä, veden sylkeminen heti pois ja/tai hampaiden harjaaminen jokaisen lääkeannoksen jälkeen saattaa auttaa. Lääkäri voi määrätä sinulle sienilääkettä sammaksen hoitoon.
- särkevät, turvonneet nivelet ja lihaskipu
- lihaskouristukset.

Seuraavia haittavaikutuksia on myös raportoitu keuhkohtaumatautipotilailla:

- keuhkokuume ja keuhkoputkitulehdus (bronkiitti). Kerro lääkäriille, jos havaitset Aerivio Spiromaxin käytön aikana jonkin seuraavista oireista, sillä nämä saattavat olla keuhkoinfektion oireita: kuume tai vilunväristykset; lisääntynyt limaneritys, liman värin muutokset; lisääntynyt yskeminen tai lisääntyneet hengitysvaikeudet.
- mustelmat ja murtumat
- nenän sivuonteloiden tulehdukset (sinuiitti; puristava tai tukkoinen tunne nenässä, poskissa ja silmien takana; toisinaan tähän liittyy jyskyttävä särky)

- veren kaliumpitoisuuden lasku (sinulla voi esiintyä rytmihäiriöitä, voit tuntea lihasheikkoutta tai saada kramppeja)

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä 100:sta)

- veren sokeriarvojen (glukoosi) nousu (hyperglykemia). Jos sinulla on diabetes, saattaa olla tarpeen tarkkailla veresi sokeriarvoja useammin ja mahdollisesti tehdä muutoksia diabeteshoitoosi.
- kaihi (silmän linssin samentuminen)
- hyvin nopea sydämen lyöntitiheys (takykardia)
- vapina (tremor) ja nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys (palpitaatio); nämä ovat yleensä harmittomia ja vähenevät hoidon jatkuessa
- rintakivut
- levottomuus (tosin tätä ilmenee pääasiallisesti lapsilla, joille on määrätty tätä lääkeyhdistelmää pienempinä vahvuuksina)
- unihäiriöt
- allerginen ihottuma.

Harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- **Hengitysvaikeudet tai hengityksen vinkuminen, jotka pahenevat heti Aerivio Spiromaxin käytön jälkeen.** Jos näin tapahtuu, **lopet**a Aerivio Spiromax -inhalaattorin käyttö. Käytä nopeavaikutteista kohtauslääkettäsi helpottamaan hengitystäsi ja **kerro asiasta heti lääkärille**.
- Aerivio Spiromax saattaa vaikuttaa elimistön normaaliin steroidihormonien tuotantoon, varsinkin jos olet ottanut suuria annoksia pitkinä ajanjaksoina. Vaikutuksia ovat:
 - kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla
 - luiden oheneminen
 - glaukooma
 - painon nousu
 - kasvojen pyöreys (kuukasvot eli Cushingin oireyhtymä).

Lääkäri tarkistaa säännöllisesti, onko sinulla näitä haittavaikutuksia ja varmistaa, että otat tätä lääkeyhdistelmää pienimmän annoksen, joka riittää astmasi hallintaan.

- käytösmuutokset, kuten epänormaali aktiivisuus ja ärtyneisyys (tosin näitä ilmenee pääasiallisesti lapsilla, joille on määrätty tätä lääkeyhdistelmää pienempinä vahvuuksina).
- sydämen epätasainen tai epäsäännöllinen syke tai lisälyönnit (rytmihäiriöt). Kerro asiasta lääkärille, mutta älä lopeta Aerivio Spiromaxin käyttöä ellei lääkäri niin määrää.
- ruokatorven sieni-infektio, joka voi aiheuttaa nielemisvaikeuksia.

Seuraavia oireita, joiden yleisyys ei ole tiedossa, saattaa myös esiintyä:

- masentuneisuus tai aggressiivisuus (tosin näitä ilmenee todennäköisemmin lapsilla, joille on määrätty tätä lääkeyhdistelmää pienempinä vahvuuksina)
- näön hämärtyminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aerivio Spiromaxin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä inhalaattorin pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- Säilytä alle 25 °C. **Pidä suokappaleen suojus suljettuna foliokääreen poistamisen jälkeen.**
- **Käytettävä kolmen (3) kuukauden kuluessa foliokääreen poistamisesta.** Kirjoita inhalaattorissa olevaan etikettiin se päivämäärä, jolloin avasit foliopussin.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aerivio Spiromax sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat salmeteroli ja flutikasonipropionaatti. Jokainen mitattu annos sisältää 50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksi-nafoaattina) ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia. Jokainen vapautunut annos (suokappaleesta saatu annos) sisältää 45 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksi-nafoaattina) ja 465 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.
- Muu aine on laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, otsikon ”Aerivio Spiromax sisältää laktoosia” alta).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Aerivio Spiromax on inhalaatiojauhe.

Jokainen Aerivio Spiromax -inhalaattori sisältää 60 annosta. Inhalaattorissa on valkoinen runko ja puoliksi läpinäkyvä, keltainen suokappaleen suojus.

Pakkauskoost: 1 ja 3 inhalaattoria. Kaikkia pakkauskoostja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

(koskee vain Puolaa) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

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

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi/VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>