

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Aerivio Spiromax 50 míkrogrömm/500 míkrogrömm innöndunarduft

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver afmældur skammtur inniheldur 50 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeteról xinafóat) og 500 míkrogrömm af flútikasón própíónati.

Hver gefinn skammtur (skammturinn úr munnstykkinu) inniheldur 45 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeteról xinafóat) og 465 míkrogrömm af flútikasón própíónati.

Hjálparefni með þekktu verkun:

Hver skammtur inniheldur u.þ.b. 10 milligrömm af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innöndunarduft.

Hvít duft.

Hvít innöndunartæki með hálfgegnsærri, gulri munnstykkihlíf.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Aerivio Spiromax er eingöngu ætlað fullorðnum 18 ára og eldri.

Astmi

Aerivio Spiromax er ætlað til reglubundinnar meðferðar sjúklinga með alvarlegan astma þegar notkun samsetts lyfs (barksteri til innöndunar og langverkandi  $\beta_2$  örvi) hentar:

- hjá sjúklingum þar sem ekki næst fullnægjandi stjórn með samsettu lyfi sem inniheldur minni styrk barkstera
- eða
- hjá sjúklingum þar sem stjórn hefur náðst með stórum skömmtum af barksterum til innöndunar og langverkandi  $\beta_2$  örva.

Langvinn lungnateppa (COPD)

Aerivio Spiromax er ætlað til einkennamiðaðrar meðferðar sjúklinga með langvinna lungnateppu, með  $FEV_1 < 60\%$  af áætluðu eðlilegu gildi (fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs) og sögu um endurtekna versnun, með marktæk einkenni þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfi.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aerivio Spiromax er eingöngu ætlað fullorðnum 18 ára og eldri.

Aerivio Spiromax er ekki ætlað börnum, 12 ára og yngri, eða unglíngum, 13 til 17 ára.

## Skammtar

### Íkomuleið: Til innöndunar

Gera skal sjúklingum ljóst að nota þurfi Aerivio Spiromax daglega til að ná hámarksárangri, jafnvel þó engin einkenni séu fyrir hendi.

Læknir skal reglulega endurmeta sjúklinga þannig að ákjósanlegur styrkur salmeteróls/flútikasón própíónats fáiast úr innöndunartækinu og honum sé aðeins breytt að læknisráði. **Títtra skal skammtinn í lægsta skammt sem viðheldur nægri stjórn á einkennum.** Aerivio Spiromax er ekki markaðssett í minni styrk en sem nemur 50/500 míkrogrömmum. Þegar viðeigandi er að títtra niður í minni styrk sem ekki fæst af Aerivio Spiromax þarf að skipta yfir í aðra samsetningu með föstum skömmtum af salmeteróli og flútikasón própíónati sem inniheldur minni skammt af barksterum til innöndunar.

Gefa skal sjúklingum salmeteról/flútikasón própíónat innöndunartæki með viðeigandi skammtastærð af flútikasón própíónati með tilliti til alvarleika sjúkdómsins. Aerivio Spiromax hentar eingöngu til meðferðar sjúklinga með alvarlegan astma. Ef sjúklingur þarf skammta sem eru utan ráðlagðra skammta skal ávísa viðeigandi skömmtum af  $\beta_2$  örvum og/eða barksterum.

### *Ráðlagðir skammtar:*

#### *Astmi*

Fullorðnir á aldrinum 18 ára og eldri.

Einn innöndunarskammtur með 50 míkrogrömmum af salmeteróli og 500 míkrogrömmum af flútikasón própíónati tvisvar á dag.

Þegar stjórn hefur náðst á astma skal endurmeta meðferð og íhuga hvort minnka skuli skammta niður í aðra samsetningu með föstum skömmtum af salmeteróli og flútikasón própíónati sem inniheldur minni skammt af barksterum til innöndunar og á endanum niður í meðferð með barksterum til innöndunar eingöngu. Mikilvægt er að endurmeta sjúklinga reglulega þegar dregið er úr meðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á greinilegan ávinning í samanburði við notkun flútikasón própíónats til innöndunar eingöngu sem fyrstu viðhaldsmeðferðar þegar eitt eða tvö viðmið alvarleika eru ekki til staðar. Almennt eru barksterar til innöndunar fyrsta meðferðarúrræði fyrir flesta sjúklinga.

Aerivio Spiromax er eingöngu ætlað til meðferðar sjúklinga með alvarlegan astma. Það skal ekki nota til meðferðar sjúklinga með vægan eða meðalalvarlegan astma eða til að hefja meðferð hjá sjúklingum með alvarlegan astma nema þörf á stórum skömmtum barkstera ásamt langverkandi  $\beta_2$  örva hafi þegar verið staðfest.

Aerivio Spiromax er ekki ætlað til meðferðar við astma þegar þörf er á samsetningu með föstum skömmtum af salmeteróli og flútikasón própíónati í fyrsta skipti. Sjúklingar skulu hefja meðferð með samsetningu með föstum skömmtum sem inniheldur litla skammta af barksterahlutanum og síðan verður skammtur barkstera títtraður upp á við þar til stjórn er náð á astma. Þegar stjórn er náð á astma skal endurmeta sjúklinga reglulega og títtra niður barkstera til innöndunar eftir því sem við á til að viðhalda stjórn á sjúkdóminum.

Ráðlagt er að ákvarða viðeigandi skammt barkstera til innöndunar áður en hægt er að gefa sjúklingum með alvarlegan astma samsetningu með föstum skömmtum.

#### *Börn*

Aerivio Spiromax er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum á aldrinum 12 ára og yngri eða unglíngum á aldrinum 13 til 17 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aerivio Spiromax hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Langvinn lungnateppa

Einn innöndunarskammtur með 50 míkrogrömmum af salmeteróli og 500 míkrogrömmum af flútikasón própíónati tvisvar á dag.

### Sérstakir sjúklingahópar

Engin þörf er á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum eða þeim sem eru með skerta nýrnastarfsemi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aerivio Spiromax hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### Lyfjagjöf/Leiðbeiningar um notkun

Spiromax innöndunartækið sem virkjað er með öndun og stjórnað af innöndunarflæði, sem táknar að virku efnin berast inn í loftvegi þegar sjúklingur andar að sér um munnstykkið. Sjúklingar með alvarlegan astma og langvinna lungnateppu reyndust hafa nægilegt innöndunarflæði þegar þeir önduðu kröftuglega inn í gegnum Spiromax tækið til að nauðsynlegur meðferðarskammtur næði til lungnanna (sjá einnig kafla 5.1 – síðustu fimm málsgreinarnar).

### Nauðsynleg þjálfun

Aerivio Spiromax skal nota á réttan hátt til þess að veita árangursríka meðferð. Því skal ráðleggja sjúklingum að lesa fylgiseðilinn vandlega og fylgja þeim leiðbeiningum fyrir notkun sem fram koma í fylgiseðlinum. Læknar sem ávísa lyfinu skulu veita öllum sjúklingum þjálfun við notkun Aerivio Spiromax. Þetta er til þess að tryggja að þeir viti hvernig nota á innöndunartækið á réttan hátt og svo þeir skilji þörfina á því að anda kröftuglega að sér við innöndun til að fá nauðsynlegan skammt. Mikilvægt er að anda kröftuglega að sér til að tryggja ákjósanlegan skammt.

Notkun Aerivio Spiromax felur í sér þrjú einföld skref: opna, anda og loka, eins og lýst er hér að neðan.

**Opna:** Spiromax á að halda þannig að munnstykkishlífin sé neðst og opna munnstykkishlífina með því að snúa henni niður þangað til hún er fyllilega opnuð og smellur heyrir.

**Anda:** Anda á varlega út (eins mikið og þykir þægilegt). Ekki á að anda gegnum innöndunartækið. Munnstykkið á að setja milli tannanna og loka vörum utan um munnstykkið, ekki á að bíta í munnstykkið á innöndunartækinu. Anda **kröftuglega** og djúpt gegnum munnstykkið. Spiromax tækið er tekið úr munninum og andanum haldið inni í 10 sekúndur eða eins lengi og sjúklingi þykir þægilegt.

**Loka:** Anda á varlega út og loka munnstykkishlífinni.

Sjúklingar skulu varast að stífla loftgötin eða anda frá sér gegnum Spiromax tækið þegar verið er að undirbúa skrefið „anda“. Sjúklingar þurfa ekki að hrista innöndunartækið fyrir notkun.

Einnig skal ráðleggja sjúklingum að skola munninn með vatni og spýta vatninu út og/eða burstu tennurnar eftir innöndun (sjá kafla 4.4)

Sjúklingar kunna að finna bragð þegar Aerivio Spiromax er notað þar sem eitt hjálparefnið er laktósi.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Astmi

Aerivio Spiromax er eingöngu til notkunar handa sjúklingum með alvarlegan astma. Það á ekki að nota til að meðhöndla bráð astmaeinkenni sem kalla á skjótvirkt berkjuvíkkandi lyf með skamma verkun. Sjúklingum

skal ráðlagt að hafa ávallt til reiðu innöndunartæki við bráðu astmakasti til að hægt sé að nota það hvenær sem er.

Ekki skal láta sjúklinga hefja notkun Aerivio Spiromax þegar á versnun stendur eða ef astmi versnar verulega eða bráð afturför á sér stað.

Alvarlegar astmatengdar aukaverkanir og versnun kunna að koma fram meðan á meðferð með Aerivio Spiromax stendur. Biðja skal sjúklinga að halda meðferð áfram en leita læknishjálpar ef ekki næst stjórn á astmaeinkennum eða ef þau versna eftir að notkun Aerivio Spiromax er hafin.

Aukin þörf fyrir notkun lyfja sem draga úr sjúkdómseinkennum (skammvirk berkjuvíkkandi lyf) eða minnkuð svörun við lyfjum sem draga úr sjúkdómseinkennum gefur til kynna að dregið hafi úr stjórn á astmanum og þá þarf læknir að endurmeta sjúklinga.

Ef stjórnun á astma minnkar skyndilega eða smátt og smátt getur það reynst lífshættulegt og á sjúklingur þá tafarlaust að gangast undir lækisfræðilegt mat. Íhuga skal að auka meðferð með barksterum.

Þegar stjórn hefur náðst á astmaköstum má íhuga að minnka smátt og smátt skammtinn af barksterum til innöndunar og því þarf að skipta yfir í aðra samsetningu með föstum skömmtum með salmeteróli og flútikasón própíónati sem inniheldur minni skammt af barksterum til innöndunar. Mikilvægt er að meta sjúklinga reglulega þegar dregið er úr meðferð. Nota skal minnsta skammt af barksterum til innöndunar.

#### Langvinn lungnateppa

Ef sjúklingum með langvinna lungnateppu versnar þarf venjulega að gefa barkstera með altæka verkun og því skal upplýsa sjúklinga um að leita til læknis ef einkennin versna við notkun Aerivio Spiromax.

#### Meðferð hætt

Ekki skal hætta meðferð með Aerivio Spiromax skyndilega hjá sjúklingum með astma þar sem sjúkdómurinn getur versnað. Títta skal meðferð niður á við undir umsjón læknis. Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu er einnig mögulegt að einkennum versni þegar meðferð er hætt og læknirinn skal hafa eftirlit með slíku.

#### Gæta skal varúðar í tengslum við tiltekna sjúkdóma

Aerivio Spiromax skal gefa með varúð sjúklingum með virka eða óvirka lungnaberkla og sveppasýkingar, veirusýkingar eða aðrar sýkingar í loftvegum. Hefja skal viðeigandi meðferð eftir því sem við á.

Aerivio Spiromax getur í mjög sjaldgæfum tilvikum valdið hjartsláttartruflunum t.d. ofanslegilshraðtakti, aukaslögum og gáttatífi, auk vægrar og skammvinnrar lækunar kalíums í sermi við stóra meðferðarskammta. Aerivio Spiromax skal nota með varúð handa sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma eða óeðlilegan hjartslátt og sjúklingum með sykursýki, skjaldvakaetrnun, óleiðréttá blóðkalíumlækkun og sjúklingum sem hafa tilhneigingu til blóðkalíumlækkunar.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um hækkun glúkósa í blóði (sjá kafla 4.8) sem þarf að hafa í huga þegar lyfinu er ávísað sjúklingum með sögu um sykursýki.

#### Óvæntur berkjukrampi

Óvæntur berkjukrampi getur komið fram ásamt bráðri aukningu á mási og mæði eftir skömmtun. Óvæntur berkjukrampi er svörun við skjótvirku berkjuvíkkandi lyfi sem skal meðhöndla tafarlaust. Hætta skal notkun Aerivio Spiromax tafarlaust, meta sjúklinginn og hefja aðra meðferð ef á þarf að halda.

#### β<sub>2</sub> adrenviðtakaörvar

Tilkynnt hefur verið um lyfjafræðileg áhrif meðferðar með β<sub>2</sub> örva, svo sem skjálfta, hjartsláttarónot og höfuðverk, en þau eru yfirleitt skammvinn og minnka með reglulegri meðferð.

#### Altæk áhrif

Altæk áhrif kunna að koma fram við notkun barkstera til innöndunar, einkum við stóra skammta sem ávísað hefur verið í langan tíma. Mun ólíklegra er að þessi áhrif komi fram en við notkun barkstera til inntöku.

Hugsanleg altæk áhrif eru m.a. Cushing heilkenni, Cushing líkt útlit, bæling nýrnahetta, minnkuð beinþéttni, drer og gláka og enn sjaldnar ýmis andleg og atferlistengd áhrif á borð við skynhreyfiofyrirni, svefnraskanir, kvíða, þunglyndi eða árásargirni (einkum hjá börnum) (Sjá undirtítilinn Börn hér neðar hvað varðar upplýsingar um altæk áhrif barkstera til innöndunar hjá börnum og unglíngum). **Því er mikilvægt að endurmeta sjúklinga reglulega og minnka skammta barkstera til innöndunar í minnsta áhrifaríka skammt til að viðhalda viðunandi stjórn á astma.**

#### Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

#### Starfsemi nýrnahetta

Langtímameðferð með stórum skömmtum af barksterum til innöndunar kann að valda bælingu nýrnahetta og bráðu nýrnahettufári. Einnig hefur bæling nýrnahetta og brátt nýrnahettufár örsjaldan komið fram við skammta af flútikasón própíónati á bilinu frá 500 til innan við 1.000 míkrogrömm. Aðstæður sem gætu hugsanlega stuðlað að bráðu nýrnahettufári eru m.a. áverkar, skurðaðgerð, sýking eða hröð minnkun skammta. Þau einkenni sem koma fram eru venjulega væg og geta m.a. verið lystarleysi, kviðverkir, þyngdartap, þreyta, höfuðverkur, ógleði, uppköst, lágþrýstingur, minnkuð meðvitund, lækkaður blóðsýkur, og flog. Íhuga skal frekari notkun altækra barkstera á álagstímum eða í tengslum við valbundnar skurðaðgerðir.

Ávinningur af meðferð með flútikasón própíónati til innöndunar ætti að draga úr þörf á sterum til inntöku en sjúklingar sem skipta úr meðferð með barksterum til inntöku geta átt skerta nýrnahettuvirkni á hættu um nokkurt skeið. Því skal meðhöndla þessa sjúklinga einkar varlega og fylgjast reglulega með virkni nýrnahettubarkar. Sjúklingar sem hafa þurft á bráðameðferð með stórum skömmtum af barksterum að halda geta einnig verið í áhættu. Þennan möguleika á áframhaldandi skerðingu skal ávallt hafa í huga í neyðartilvikum og við valbundnar aðgerðir sem líklegt er að valdi álagi og íhuga verður viðeigandi meðferð með barksterum. Byggt á því hversu mikil skerðing er á starfsemi nýrnahetta getur þurft að leita sérfræðiaðstoðar áður en að valbundnum aðgerðum kemur.

#### Milliverkanir við önnur lyf

Ritonavír getur aukið verulega þéttni flútikasón própíónats í blóðvökva. Því skal forðast samhliða meðferð nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúkling vegi þyngra en hætta á aukaverkunum af altækum barksterum. Hætta á altækum aukaverkunum er einnig aukin þegar flútikasón própíónat er notað ásamt öðrum öflugum CYP3A hemlum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun altæks ketókónasóls eykur verulega altæka útsetningu fyrir salmeteróli. Þetta getur aukið altæk áhrif (t.d. lenging QTc bils og hjartsláttarónot). Því skal forðast samhliða meðferð með ketókónasóli og öðrum öflugum CYP3A4 hemlum nema ávinningur fyrir sjúkling vegi þyngra en hugsanleg hætta á altækum aukaverkunum af meðferð með salmeteróli (sjá kafla 4.5).

#### Sýkingar í öndunarvegi

Aukin tíðni var á sýkingum í neðri hluta öndunarvegjar (einkum lungnabólgu og berkjubólgu) í TORCH rannsókninni hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fengu salmeteról/flútikasón própíónat 50/500 míkrogrömm tvisvar á dag samanborið við lyfleysu og einnig í rannsóknnum SCO40043 og SCO100250 þar sem minni skammtur með salmeteróli/flútikasón própíónati 50/250 míkrogrömmum tvisvar á dag (skammtur sem ekki hafði verið samþykktur við langvinnri lungnateppu) var borinn saman við salmeteról 50 míkrogrömm tvisvar á dag eingöngu (sjá kafla 4.8 og kafla 5.1). Svipuð tíðni lungnabólgu kom fram hjá hópnum sem fékk salmeteról/flútikasón própíónat í öllum rannsóknum. Í TORCH reyndust eldri sjúklingar, sjúklingar með minni líkamsþyngdarstuðul (<25 kg/m<sup>2</sup>) og sjúklingar með mjög alvarlegan sjúkdóm (áætlað FEV<sub>1</sub><30%) vera í mestri hættu á að fá lungnabólgu burtséð frá meðferð.

Læknar skulu vera vakandi fyrir hugsanlegri lungnabólgu og öðrum sýkingum í neðri hluta öndunarfarra hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga og versnun sjúkdóms skarast

oft. Ef sjúklingur með alvarlega langvinna lungnateppu hefur fengið lungnabólgu skal endurmeta meðferð með Aerivio Spiromax.

#### Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

Vart hefur orðið við aukna tíðni lungnabólgu, þ.m.t. lungnabólgu sem kallar á sjúkrahúsinnlög hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar. Vísbendingar eru um aukna hættu á lungnabólgu með auknum skammti af sterum en ekki hefur verið sýnt fram á það með ótvíræðum hætti í öllum rannsóknum.

Engar ótvíræðar klínískar vísbendingar liggja fyrir um mun innan lyfjaflokks barkstera til innöndunar hvað varðar hættu á lungnabólgu.

Læknar eiga að vera vakandi fyrir hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga skarast við einkenni versunar á langvinnri lungnateppu. Ef sjúklingur með alvarlega langvinna lungnateppu hefur fengið lungnabólgu skal endurmeta meðferð með Aerivio Spiromax.

Áhættuþættir hvað varðar lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru m.a. reykingar, hærri aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull og alvarleg langvinn lungnateppa.

#### Kynþættir

Upplýsingar úr stórrí klínískri rannsókn (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART*) gáfu til kynna að bandarískir sjúklingar af afrískum uppruna væru í aukinni hættu á alvarlegum öndunartengdum áhrifum eða dauðsfalli við notkun salmeteróls samanborið við lyfleysu (sjá kafla 5.1). Ekki er vitað hvort þetta sé vegna lyfjaerfðafræðilegra þátta eða annarra þátta. Því skal biðja sjúklinga af afrískum uppruna og karabískum/afrískum uppruna að halda meðferð áfram en leita læknis ef ekki næst stjórn á astmaeinkennum eða ef þau versna við notkun Aerivio Spiromax.

#### Börn

Aerivio Spiromax er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2). Hins vegar skal hafa hugfast að sérstök áhætta kann að vera fyrir hendi hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára sem taka stóra skammta af flútikasón própíónati (venjulega  $\geq 1.000$  míkrogrömm/dag). Altæk áhrif kunna að koma fram, einkum ef stórum skömmtum er ávísað í langan tíma. Hugsanleg altæk áhrif eru m.a. Cushing heilkenni, Cushing líkt útlit, bæling nýrnahetta, brátt nýrnahettufár og seinkun vaxtar hjá börnum og unglingum, og enn sjaldnar ýmis andleg og atferlistengd áhrif á borð við skynhreyfiofyrirni, svefnraskanir, kvíða, þunglyndi eða árásgirni. Íhuga skal að vísa barni eða unglingi til barnalæknis sem er sérfræðingur í öndunarfærasjúkdómum. Mælt er með reglulegu eftirliti með hæð barna sem fá langtímameðferð með barksterum til innöndunar. Ávallt skal minnka skammta barkstera til innöndunar niður í minnsta skammt sem þarf til að viðhalda viðunandi stjórn á astma.

#### Sýkingar í munni

Þar sem lyfið inniheldur flútikasón própíónat geta hæsi og hvítsveppasýking (þruska) komið fram í munni og hálsi og mjög sjaldan í vélinda hjá sumum sjúklingum. Draga má úr bæði hæsi og tíðni hvítsveppasýkingar í munni og hálsi með því að skola munninn með vatni og spýta vatninu og/eða burstu tennurnar eftir notkun lyfsins. Meðhöndla má hvítsveppasýkingu í munni og hálsi ásamt einkennum með staðbundinni meðferð með sveppalyfi um leið og notkun Aerivio Spiromax er haldið áfram.

#### Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með verulegt laktósaþol skulu nota lyfið með varúð og þeir sem eru með galaktósaþol, Lapp-laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka þetta lyf. Hjálparefnið laktósi getur innihaldið dálítið magn af mjólkurprótínum sem kunna að valda ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum með alvarlegt ofurnæmi eða ofnæmi fyrir mjólkurprótínum.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Beta adrenvirkir blokkar kunna að veikja eða blokka áhrif salmeteróls. Forðast skal bæði ósértæka og sértæka  $\beta$  blokka nema mjög sterk rök liggi að baki notkun þeirra. Alvarleg blóðkalíumlækkun kann að stafa af meðferð með  $\beta_2$  örvingum. Einkum skal gæta varúðar ef um er að ræða bráðan alvarlegan astma þar sem áhrifin kunna að eflast við samhliða meðferð með xantínafleiðum, sterum og þvagræsilyfjum.

Samhliða notkun annarra lyfja sem innihalda  $\beta$  adrenvirk efni geta haft viðbótar áhrif.

### Salmeteról

#### *Öflugir CYP3A4 hemlar*

Samhliða gjöf ketókónasóls (400 mg til inntöku einu sinni á dag) og salmeteróls (50 míkrogrömm til innöndunar tvisvar á dag) hjá 15 heilbrigðum einstaklingum í 7 daga jök verulega útsetningu fyrir salmeteróli í blóðvökva (1,4-falt  $C_{max}$  og 15-falt AUC). Þetta getur aukið tíðni annarra altækra áhrifa salmeteról meðferðar (t.d. lenging QTc bils og hjartsláttarónot) samanborið við meðferð með salmeteróli eða ketókónasóli eingöngu (sjá kafla 4.4).

Ekki varð vart við klínískt marktæk áhrif á blóðþrýsting, hjartslátt, blóðsykur og kalfumgildi í blóði. Samhliða gjöf ketókónasóls jök ekki helmingunartíma brotthvarfs fyrir salmeteról og jök ekki uppsöfnun salmeteróls við endurtekna skömmtun.

Forðast skal samhliða gjöf ketókónasóls nema ávinningur vegi þyngrá en hugsanlega aukin hætta á altækum áhrifum af meðferð með salmeteróli. Líklegt er að svipuð hætta sé á milliverkun við aðra öfluga CYP3A4 hemla (t.d. itrakónasól, telitrómýsín, ritonavír).

#### *Miðlungsöflugir CYP 3A4 hemlar*

Samhliða gjöf erytrómýsíns (500 mg til inntöku þrisvar sinnum á dag) og salmeteróls (50 míkrogrömm til innöndunar tvisvar á dag) hjá 15 heilbrigðum einstaklingum í 6 daga olli lítilli og tölfræðilega ómarktækri aukningu á útsetningu fyrir salmeteróli (1,4-falt  $C_{max}$  og 1,2-falt AUC). Samhliða gjöf erytrómýsíns var ekki sett í samhengi við alvarlegar aukaverkanir.

### Flútikasón própíónat

Við eðlilegar kringumstæður er þéttni flútikasón própíónats í blóðvökva lág eftir skömmtun með innöndun, vegna verulegs umbrots við fyrstu umferð og mikillar altækrar úthreinsunar fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4 í þörmum og lifur. Því er ólíklegt að klínískt marktækar lyfjamilliverkanir verði fyrir tilstilli flútikasón própíónats.

Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu flútikasón própíónat í nef jök ritonavír (mjög öflugur cýtókróm P450 3A4 hemill) 100 mg tvisvar á dag þéttni flútikasón própíónats í blóðvökva nokkur hundruð sinnum þannig að þéttni kortisóls minnkaði verulega í sermi. Upplýsingar skortir um milliverkun flútikasón própíónats til innöndunar en búist er við verulegri hækkun flútikasón própíónat gilda í blóðvökva. Tilkynt hefur verið um Cushing heilkenni og bælingu nýrnahetta. Forðast skal þessa samsetningu nema ávinningur vegi þyngra en aukin hætta á óæskilegum áhrifum af völdum altækra sykurstera.

Í lítilli rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jök CYP3A hemillinn ketókónasól, sem er örlítið minna öflugur, útsetningu fyrir flútikasón própíónati eftir staka innöndun um 150%. Þetta dró enn frekar úr kortisóli í sermi miðað við flútikasón própíónat eingöngu. Einnig er búist við að samhliða meðferð með öðrum öflugum CYP3A hemlum, svo sem itrakónasóli og miðlungsöflugum CYP3A hemlum svo sem erytrómýsín, auki altæka útsetningu fyrir flútikasón própíónati og hættu á altækum aukaverkunum. Ráðlagt er að gæta varúðar og forðast langtíma meðferð með slíkum lyfjum ef hægt er.

Búast má við að samhliðanotkun með CYP3A hemlum, þ.m.t. lyfjum sem innihalda cobicistat, auki hættu á altækum aukaverkunum. Forðist samhliðanotkun nema ávinningur sé meiri en aukin áhætta á altækum aukaverkunum af völdum barkstera en þá skal fylgjast náið með því hvort sjúklingar verði fyrir altækum barksteraáhrifum.



## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að salmeteról og flútikasón própíónat valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun eftir gjöf  $\beta_2$  adrenviðtakaörva og sykurstera (sjá kafla 5.3).

Gjöf Aerivio Spiromax kemur aðeins til greina á meðgöngu ef búist er við að ávinningur fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Nota skal minnsta skammt af flútikasón própíónati sem viðheldur nægri stjórn á einkennum við meðferð á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort salmeteról og flútikasón própíónat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Rannsóknir hafa sýnt að salmeteról og flútikasón própíónat auk umbrotsefna þeirra, skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Aerivio Spiromax.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum. Hins vegar sýndu dýrarannsóknir engin áhrif salmeteróls eða flútikasón própíónats á frjósemi.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aerivio Spiromax hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Þar sem Aerivio Spiromax inniheldur salmeteról og flútikasón própíónat má búast við svipuðum aukaverkunum og svipuðu alvarleikastigi og fyrir hvort virka efnið fyrir sig. Engar viðbótaraukaverkanir komu fram við samtímis lyfjagjöf þessara tveggja virku efna.

Aukaverkanir sem tengjast salmeteról/flútikasón própíónati koma fram hér á eftir, skráðar samkvæmt líffæraflokkun og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tíðni var fengin í upplýsingum úr klínískum rannsóknum. Ekki var tekið mið af tíðni við notkun lyfleysu.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Hvítsveppasýking í munn og hálsi	Algengar
	Lungnabólga (hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu)	Algengar <sup>1,3,5</sup>
	Berkjubólga	Algengar <sup>1,3</sup>
	Hvítsveppasýking í vélinda	Mjög sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð með eftirfarandi einkennum:  Ofnæmisviðbrögð í húð  Ofnæmisbjúgur (einkum bjúgur í andliti og munni og koki)  Einkenni frá öndunarfærum (andnauð)  Einkenni frá öndunarfærum (berkjukrampi)  Bráðaofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmislost	Sjaldgæfar  Mjög sjaldgæfar  Sjaldgæfar  Mjög sjaldgæfar  Mjög sjaldgæfar
Innkirtlar	Cushing heilkenni, Cushing líkt útlit, bæling nýrnahetta, seinkun vaxtar hjá börnum og unglíngum, minnkuð beinþéttni	Mjög sjaldgæfar <sup>4</sup>
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun  Blóðsykurshækkun	Algengar <sup>3</sup>  Sjaldgæfar <sup>4</sup>
Geðræn vandamál	Kvíði  Svefnraskanir  Breytingar á atferli, svo sem skynhreyfiofþvirkni og pirringur (einkum hjá börnum)  Þunglyndi, árásgirni (einkum hjá börnum)	Sjaldgæfar  Sjaldgæfar  Mjög sjaldgæfar  Ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur  Skjálfti	Mjög algengar <sup>1</sup>  Sjaldgæfar
Augu	Drer  Gláka  Þokusýn (sjá kafla 4.4)	Sjaldgæfar  Mjög sjaldgæfar <sup>4</sup>  Ekki þekkt
Hjarta	Hjartsláttarónot  Hraðtaktur  Hjartsláttartruflanir (svo sem ofanslegilshraðtaktur og aukaslög).  Gáttatif  Hjartaöng	Sjaldgæfar  Sjaldgæfar  Mjög sjaldgæfar  Sjaldgæfar  Sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefkoksbólga	Mjög algengar <sup>2,3</sup>
	Erting í hálsi	Algengar
	Hæsi/raddtruflun	Algengar
	Skútabólga	Algengar <sup>1,3</sup>
	Óvæntur berkjukrampi	Mjög sjaldgæfar <sup>4</sup>
Húð og undirhúð	Mar	Algengar <sup>1,3</sup>
Stoðkerfi og stoðvefur	Sinadráttur	Algengar
	Brot vegna áverka	Algengar <sup>1,3</sup>
	Liðverkir	Algengar
	Vöðvaverkir	Algengar

1. Algengt að tilkynnt sé um við notkun lyfleysu
2. Mjög algengt að tilkynnt sé um við notkun lyfleysu
3. Tilkynnt á 3 ára tímabili í rannsókn á langvinnri lungnateppu
4. Sjá kafla 4.4
5. Sjá kafla 5.1.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Tilkynnt hefur verið um lyfjafræðileg áhrif meðferðar með  $\beta_2$  örva, svo sem skjálfta, hjartsláttarónot og höfuðverk, en þau eru yfirleitt skammvinn og minnka við reglulega meðferð.

Óvæntur berkjukrampi getur komið fram ásamt bráðri aukningu á mási og mæði eftir skömmun. Óvæntur berkjukrampi er svörun við skjótvirku berkjuvíkkandi lyfi sem skal meðhöndla tafarlaust. Hætta skal notkun Aerivio Spiromax tafarlaust, meta sjúklinginn og hefja aðra meðferð ef á þarf að halda.

Þar sem lyfið inniheldur flútikasón própíónat geta hæsi og hvítsveppasýking (þruska) komið fram í munni og hálsi hjá sumum sjúklingum, og mjög sjaldan í vélanda. Draga má úr hæsi og hvítsveppasýkingu í munni og hálsi með því að skola munninn með vatni og spýta vatninu og/eða bursta tennurnar eftir notkun lyfsins. Meðhöndla má hvítsveppasýkingu í munni og hálsi ásamt einkennum með staðbundinni meðferð með sveppalyfi um leið og notkun Aerivio Spiromax er haldið áfram.

#### Börn

Aerivio Spiromax er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2). Hugsanleg altæk áhrif hjá þessum aldurshópum eru m.a. Cushing heilkenni, Cushing lík einkenni, bæling nýrnahetta og seinkun vaxtar hjá börnum og unglíngum (sjá kafla 4.4). Börn kunna einnig að finna fyrir kvíða, svefnröskunum og atferlistengdum breytingum svo sem ofvirkni og pírtingi.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins.

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum um ofskömmtun af Aerivio Spiromax, en hins vegar eru upplýsingar um ofskömmtun beggja virku efnanna að finna hér að neðan:

### Salmeteról

Vísbendingar og einkenni um ofskömmtun salmeteróls eru sundl, hækkaður slagbilsþrýstingur, skjálfti, höfuðverkur og hraðtaktur. Ef hætta verður Aerivio Spiromax vegna ofskömmtunar þ örvandi hluta lyfsins skal íhuga viðeigandi uppbótarmeðferð með sterum. Að auki getur orðið vart við blóðkalíumlækkun og því skal hafa eftirlit með kalíumgildum í sermi. Íhuga skal uppbótarmeðferð með kalíum.

### Flútikasón própíónat

*Bráðatilvik:* Bráð innöndun skammta af flútikasón própíónati sem eru stærri en ráðlagt er kann að valda tímabundinni bælingu á starfsemi nýrnahetta. Þetta krefst ekki neyðaraðgerða þar sem starfsemi nýrnahetta verður eðlileg á ný eftir nokkra daga eins og fram kemur á mælingum kortisóls í blóðvökva.

*Langvinn ofskömmtun:* Hafa skal eftirlit með nýrnahettuvirkni og meðferð með altækum barkstera getur reynst nauðsynleg. Þegar ástandið er orðið stöðugt skal halda meðferð áfram með ráðlögðum skömmtum af barkstera til innöndunar. Sjá kafla 4.4: „Starfsemi nýrnahetta“.

Hvort sem um er að ræða bráða eða langvinna ofskömmtun flútikasón própíónats við notkun Aerivio Spiromax skal halda meðferð áfram með skammti sem hentar til að ná stjórn á einkennum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með barksterum eða öðrum lyfjum en andkólnvirkum lyfjum, ATC-flokkur: R03AK06

### Verkunarháttur og lyfhrif

Aerivio Spiromax inniheldur salmeteról og flútikasón própíónat sem hafa mismunandi verkunarhátt. Verkunarhætti hvors virka efnisins fyrir sig er lýst hér að neðan.

### *Salmeteról:*

Salmeteról er sértækur langverkandi (12 klst.)  $\beta_2$  adrenviðtakaörvi með langa hliðarkeðju sem binst virka hluta viðtakans.

Salmeteról framkallar lengri berkjuvíkkandi áhrif a.m.k. 12 klst. en ráðlagðir skammtar af hefðbundnum skammvirkum  $\beta_2$  öryum.

### *Flútikasón própíónat:*

Flútikasón própíónat gefið með innöndun í ráðlögðum skömmtum hefur bólgueyðandi virkni sykurstera í lungum sem dregur úr einkennum og versnun astma og veldur síður aukaverkunum en barkstera til altækrar notkunar.

### Verkun og öryggi

Rannsóknirnar sem lýst er hér að neðan (GOAL, TORCH og SMART) voru framkvæmdar með sömu samsetningu með föstum skömmtum af salmeteról xinafóati og flútikasón própíónati, en með lyfi sem áður hafði verið samþykkt, Aerivio Spiromax var ekki notað við rannsóknirnar.

### *Salmeteról/Flútikasón própíónat – Klínískar rannsóknir á astma*

Í tólf mánaða rannsókn (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) á 3.416 fullorðnum og unglíngum með þrálátan astma voru öryggi og verkun salmeteróls/flútikasón própíónats borin saman við barkstera til innöndunar (flútikasón própíónat) eingöngu til þess að ákvarða hvort hægt væri að ná markmiðum meðferðar við astma. Meðferð var aukin á 12 vikna fresti þar til *\*\*fullri stjórn* var náð eða stærsta skammti

rannsóknarlyfsins var náð. GOAL sýndi að stjórn náðist á astma hjá fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með salmeteróli/flútikasón própíónati en hjá sjúklingum sem fengu eingöngu meðferð með barkstera til innöndunar (ICS) og þeirri stjórn var náð með minni skammti barkstera.

\*Góð stjórn á astma náðist hraðar með salmeteról/flútikasón própíónati en með barkstera til innöndunar eingöngu. Það tók 50% sjúklinga 16 daga í meðferð að ná fyrstu heilu vikunni með góðri stjórn í hópnum sem fékk salmeteról/flútikasón própíónati, samanborið við 37 daga hjá hópnum sem fékk barkstera til innöndunar. Hjá undirhópi astmasjúklinga sem höfðu ekki fengið steralyf áður var tíminn fram að heilli viku með góðri stjórn 16 dagar hjá hópnum sem fékk meðferð með salmeteról/flútikasón própíónati, samanborið við 23 daga eftir meðferð með barkstera til innöndunar.

Heildarniðurstöður rannsóknarinnar voru eftirfarandi:

Hlutfall sjúklinga sem náðu *góðri stjórn (WC) og **fullri stjórn (TC) á astma á 12 mánuðum				
Meðferð áður en rannsókn hófst	Salmeteról/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Engir barkstera til innöndunar (eingöngu skammvirkir $\beta$ örvar)	78%	50%	70%	40%
Barkstera til innöndunar í litlum skömmtum ( $\leq 500$ míkrogrömm beclometason dipropionat eða sambærilegt/dag)	75%	44%	60%	28%
Barkstera til innöndunar í meðalstórum skömmtum ( $>500$ til 1.000 míkrogrömm beclometason dipropionat eða sambærilegt/dag)	62%	29%	47%	16%
Samansafnaðar niðurstöður þriggja meðferðarstiga	71%	41%	59%	28%

\*Góð stjórn á astma - minna en eða sem samsvarar 2 dögum með hærra einkennastig en 1 (einkennastig 1 er skilgreint sem „einkenni á einu stuttu tímabili yfir daginn“), notkun skammvirkra  $\beta$  örva minna en eða sem samsvarar 2 dögum og minna en eða sem samsvarar 4 atvikum/viku, meira en eða sem samsvarar 80% áætluðu hámarksútöndunarflæði, ekki vaknað á nóttunni, engin versnun og engar aukaverkanir sem krefjast breytingar á meðferð.

\*\*Full stjórn á astma - engin einkenni, engin notkun skammvirkra  $\beta$  örva, meira en eða sem samsvarar 80% áætluðu hámarksútöndunarflæði að morgni, ekki vaknað á nóttunni, engin versnun og engar aukaverkanir sem krefjast breytingar á meðferð.

Niðurstöður þessarar rannsóknar gefa til kynna að íhuga megi salmeteról/flútikasón própíónat 50/100 míkrogrömm tvisvar á dag sem upphaflega viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með meðalþrálátan astma þegar nauðsynlegt er talið að ná hratt stjórn á astma (sjá kafla 4.2).

Í tvíblindri, slembaðri rannsókn með samhliða hópnum hjá 318 sjúklingum  $\geq 18$  ára með þrálátan astma var lagt mat á öryggi og þol við gjöf tveggja innöndunarskammta tvisvar á dag (tvöfaldur skammtur) af salmeteróli/flútikasón própíónati í tvær vikur. Rannsóknin sýndi að við það að tvöfalda skammta hvors styrkleika salmeteróli/flútikasón própíónats í allt að 14 daga jukust aukaverkanir tengdar  $\beta$  örva örlítið (skjálfti - 1 sjúklingur [1%] á móti 0, hjartsláttarótt - 6 [3%] á móti 1 [ $<1\%$ ], sínadráttur - 6 [3%] á móti 1 [ $<1\%$ ]) og svipuð tíðni kom fram vegna aukaverkana tengdum barkstera til innöndunar (t.d. hvítuveppasýking í munni - 6 [6%] á móti 16 [8%], hæsi- 2 [2%] á móti 4 [2%]) samanborið við einn skammt til innöndunar tvisvar á dag. Taka skal mið af þessari litlu aukningu aukaverka sem tengjast  $\beta$  örvum ef lækni íhugar að tvöfalda skammta salmeteróli/flútikasón própíónats hjá fullorðnum sjúklingum sem þurfa aukalega skammtímameðferð (allt að 14 daga) með barkstera til innöndunar.

*Salmeteról/flútikasón própíónat við langvinnri lungnateppu - klínískar rannsóknir*

TORCH var 3 ára rannsókn þar sem mat var lagt á niðurstöður meðferðar með salmeteról/flútikasón própíónat innöndunardufti 50/500 míkrogrömmum tvisvar á dag, salmeteról innöndunardufti 50 míkrogrömmum tvisvar á dag, flútikasón própíónat (FP) innöndunardufti 500 míkrogrömmum tvisvar á dag eða lyfleysu á dánartíðni af öllum orsökum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu. Sjúklingum með

langvinna lungnateppu sem voru með áætlað FEV<sub>1</sub> <60% við grunnildi (áður en berkjuvíkkandi lyf var notað) var slembiraðað fyrir tvíblinda lyfjagjöf. Meðan á rannsókninni stóð var sjúklingum leyft að fá venjulega meðferð við langvinnri lungnateppu að frátöldum öðrum barksterum til innöndunar, berkjuvíkkandi lyfjum með langtímaverkun og langtímameðferð með altækum barksterum. Staða lifunar eftir 3 ár var ákvörðuð hjá öllum sjúklingum burtséð frá því hvort notkun rannsóknarlyfsins var hætt. Meginendapunkturinn var lækkuð dánartíðni af öllum orsökum eftir 3 ár fyrir salmeteról/flútikasón própíónat samanborið við lyfleysu.

	<b>Lyfleysa</b> N = 1.524	<b>Salmeteról 50</b> N = 1.521	<b>FP 500</b> N = 1.534	<b>Salmeteról/flútikasón</b> <b>própíónat 50/500</b> N = 1.533
Dánartíðni af öllum orsökum eftir 3 ár				
Fjöldi dauðsfalla (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (barksterar til innöndunar) p gildi	Á ekki við	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Áhættuhlutfall flútikasón própíónats/salmeteróls 500/50 samanborið við innihaldsefni (barksterar til innöndunar) p gildi	Á ekki við	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 <sup>1</sup> (0,64; 0,93) 0,007	Á ekki við

1. Ómarktæk p gildi eftir aðlögun fyrir 2 bráðabirgðagreiningar á meginverkunarsamanburði úr log-rank greiningu með lagskiptingu eftir upplýsingum um reykningar.

Tilhneiging var til bættrar lifunar hjá þeim sem fengu salmeteról/flútikasón própíónat miðað við þá sem fengu lyfleysu í 3 ár en náði þó ekki tölfræðilega marktæku gildi  $p \leq 0,05$ .

Hlutfall sjúklinga sem létust innan 3 ára af orsökum tengdum langvinnri lungnateppu var 6,0% fyrir lyfleysu, 6,1% fyrir salmeteról, 6,9% fyrir FP og 4,7% fyrir salmeteról/flútikasón própíónat.

Meðaltal meðalalvarlegrar eða alvarlegrar versnunar á ári lækkaði verulega við notkun salmeteról/flútikasón própíónats samanborið við meðferð með salmeteróli, FP og lyfleysu (meðaltíðni í hópnum sem fékk salmeteról/flútikasón própíónat var 0,85 samanborið við 0,97 í hópnum sem fékk salmeteról, 0,93 í hópnum sem fékk FP og 1,13 í hópnum sem fékk lyfleysu). Þetta táknar lækkaða tíðni meðalalvarlegrar eða alvarlegrar versnunar sem nemur 25% (95% CI: 19% til 31%;  $p < 0,001$ ) samanborið við lyfleysu, 12% samanborið við salmeteról (95% CI: 5% til 19%,  $p = 0,002$ ) og 9% samanborið við FP (95% CI: 1% til 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeteról og FP drógu verulega úr tíðni versnunar samanborið við lyfleysu eða um 15% (95% CI: 7% til 22%;  $p < 0,001$ ) og 18% (95% CI: 11% til 24%;  $p < 0,001$ ).

Heilsutengd lífsgæði mæld samkvæmt SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) reyndust betri með öllum virkum meðferðum samanborið við lyfleysu. Meðalframfarir á þriggja ára tímabili með salmeteról/flútikasón própíónati var -3,1 einingar samanborið við lyfleysu (95% CI: -4,1 til -2,1;  $p < 0,001$ ) og -2,2 einingar þegar það var borið saman við salmeteról ( $p < 0,001$ ) og -1,2 einingar þegar það var borið saman við FP ( $p = 0,017$ ). Lækkun um 4 einingar er talin hafa klíniska þýðingu.

Áætlaðar líkur á lungnabólgu sem aukaverkun á 3 ára tímabili voru 12,3% fyrir lyfleysu, 13,3% fyrir salmeteról, 18,3% fyrir FP og 19,6% fyrir salmeteról/flútikasón própíónat (áhættuhlutfall fyrir salmeteról/flútikasón própíónat samanborið við lyfleysu: 1,64; 95% CI: 1,33 til 2,01,  $p < 0,001$ ). Engin aukning varð á dauðsföllum í tengslum við lungnabólgu; dauðsföll meðan á meðferð stóð sem talin voru stafa að mestu leyti

af lungnabólgu voru 7 fyrir lyfleysu, 9 fyrir salmeteról, 13 fyrir FP og 8 fyrir salmeteról/flútikasón própíónat. Enginn marktækur munur kom fram varðandi líkur á beinbrotum (5,1% lyfleysa, 5,1% salmeteról, 5,4% FP og 6,3% salmeteról/flútikasón própíónat; áhættuhlutfall fyrir salmeteról/flútikasón própíónat samanborið við lyfleysu: 1,22; 95% CI: 0,87 til 1,72,  $p=0,248$ ).

Klínískar samanburðarrannsóknir með lyfleysu sem stóðu í 6 og 12 mánuði sýndu að regluleg notkun salmeteróls/flútikasón própíónats 50/500 míkrogrömm bætir lungnastarfsemi og dregur úr mæði og notkun lyfja sem létta á einkennum.

Rannsóknir SCO40043 og SCO100250 voru slembaðar, tvíblindar, samhliða endurteknar rannsóknir þar sem borin voru saman áhrif salmeteróls/flútikasón própíónats 50/250 míkrogramma tvisvar á dag (skammtur sem ekki er samþykktur til meðferðar við langvinnri lungnateppu innan Evrópusambandsins) og salmeteról 50 míkrogramma tvisvar á dag á meðalalvarlega/alvarlega versnun hjá einstaklingum með langvinnna lungnateppu sem voru með áætlað  $FEV_1$  innan við 50% og sögu um versnun. Meðalalvarleg/alvarleg versnun var skilgreind sem versnandi einkenni sem kröfðust meðferðar með barksterum til inntöku og/eða sýklalyfjum eða legu á sjúkrahúsi.

Í rannsóknunum var 4 vikna undirbúningstímabil þar sem allir einstaklingar fengu opna meðferð með salmeteróli/FP 50/250 til þess að staðla lyfjameðferð við langvinnri lungnateppu og koma jafnvægi á sjúkdóminn áður en slembiraðað var í blindaða lyfjagjöf rannsóknarinnar í 52 vikur. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og fengu salmeteról/FP 50/250 (heildarmeðferðarhópur (ITT)  $n=776$ ) eða salmeteról (heildarmeðferðarhópur (ITT)  $n=778$ ). Áður en undirbúningstímabilið hófst hættu einstaklingarnir notkun fyrri lyfja við langvinnri lungnateppu að frátöldum skammvirkum berkjuvíkkandi lyfjum. Samhliða notkun langverkandi  $\beta_2$  örva til innöndunar og andkólinvirkra lyfja, samsettra lyfja með salbútamóli/ípratrópíum brómíði,  $\beta_2$  örva til inntöku og lyfja sem innihalda teófillín var ekki leyfð meðan á meðferð stóð. Barksterar til inntöku og sýklalyf voru leyfð til bráðameðferðar við versnun langvinnrar lungnateppu samkvæmt sérstökum tilmælum varðandi notkun. Einstaklingar notuðu salbútamól eftir þörfum meðan á rannsóknunum stóð.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að meðferð með salmeteróli/flútikasón própíónati 50/250 olli marktækt lægri árlegri tíðni meðalalvarlegrar/alvarlegrar versunar langvinnrar lungnateppu samanborið við salmeteról (SCO40043: 1,06 og 1,53 á einstakling á ári, í þessari röð, tíðnihlutfall 0,70; 95% CI: 0,58 til 0,83,  $p<0,001$ ; SCO100250: 1,10 og 1,59 á einstakling á ári, í þessari röð, tíðnihlutfall 0,70; 95% CI: 0,58 til 0,83,  $p<0,001$ ). Aukaútkomumælingar verkunar (tími fram að fyrstu meðalalvarlegu/alvarlegu versnun, árleg tíðni versunar sem krafðist barkstera til inntöku og  $FEV_1$  gildi morguninn fyrir skömmtun) reyndust mun betri fyrir salmeteról/flútikasón própíónat 50/250 míkrogrömm tvisvar á dag en fyrir salmeteról. Aukaverkanir voru svipaðar að frátöldu aukinni tíðni lungnabólgu og þekktra staðbundinna aukaverkana (hvítsveppasýking og raddtruflun) hjá hópnum sem fékk salmeteról/flútikasón própíónat 50/250 míkrogrömm tvisvar á dag, samanborið við salmeteról. Tilkynt var um aukaverkanir tengdar lungnabólgu hjá 55 (7%) í hópnum sem fékk salmeteról/flútikasón própíónat 50/250 míkrogrömm tvisvar á dag og 25 (3%) hjá hópnum sem fékk salmeteról. Aukin tíðni lungnabólgu með salmeteról/flútikasón própíónat 50/250 míkrogrömmum tvisvar á dag virðist svipuð að umfangi og tilvik sem greint var frá í kjölfar meðferðar með salmeteróli/flútikasón própíónati 50/500 míkrogrömmum tvisvar á dag í TORCH.

#### *SMART rannsóknin (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)*

SMART var 28 vikna, slembuð, tvíblind fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu gerð í Bandaríkjunum þar sem 13.176 sjúklingum var slembiraðað og fengu salmeteról (50 míkrogrömm tvisvar á dag) og 13.179 sjúklingar fengu lyfleysu auk venjubundinnar astmameðferðar sjúklings. Skrá mátti sjúklinga sem voru  $\geq 12$  ára, með astma og notuðu þegar astmalyf (þó ekki langverkandi  $\beta_2$  örva). Notkun barkstera til innöndunar við upphaf þátttöku í rannsókn var skráð en ekki nauðsynlegt fyrir rannsóknina. Meginendapunkturinn í SMART var samanlagður fjöldi öndunartengdra dauðsfalla og öndunartengdra lífshættulegra tilvika.

Helstu niðurstöður SMART: meginendapunktur

Sjúklingahópur	Fjöldi tilvika sem tengjast meginendapunkti/ fjöldi sjúklinga		Hlutfallsleg áhætta (95% öryggisbil)
	salmeteról	lyfleysa	
Allir sjúklingar	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Sjúklingar sem nota stera til innöndunar	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Sjúklingar sem nota ekki stera til innöndunar	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Bandarískir sjúklingar af afrískum uppruna</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Áhætta feitletruð hefur tölfræðilega þýðingu við 95% markið.)

Helstu niðurstöður SMART eftir notkun stera til innöndunar við grunnildi: aukaendapunktur

	Fjöldi tilvika sem tengjast aukaendapunkti/ fjöldi sjúklinga		Hlutfallsleg áhætta (95% öryggisbil)
	salmeteról	lyfleysa	
<b>Dauðsfall í tengslum við öndun</b>			
Sjúklingar sem nota stera til innöndunar	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Sjúklingar sem nota ekki stera til innöndunar	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Samanlögð dauðsföll í tengslum við astma eða lífshættuleg tilvik</b>			
Sjúklingar sem nota stera til innöndunar	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Sjúklingar sem nota ekki stera til innöndunar</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Dauðsfall í tengslum við astma</b>			
Sjúklingar sem nota stera til innöndunar	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Sjúklingar sem nota ekki stera til innöndunar	9/7.049	0/7.041	*

(\*=ekki hægt að reikna út þar sem engin tilvik áttu sér stað í lyfleysuhópnum. Áhætta feitletruð hefur tölfræðilega þýðingu við 95% markið. Aukaendapunktur í töflunni hér að ofan reyndust tölfræðilega marktækir hjá hópnum í heild.) Aukaendapunktur fyrir öll samanlögð dauðsföll eða lífshættulegt tilvik, dauðsföll af öllum orsökum eða sjúkrahúsinnlögn af öllum orsökum reyndust ekki tölfræðilega marktækir hjá hópnum í heild.

Hámarksinnöndunarflæði með Spiromax tækinu

Opin slembuð víxlrannsókn var gerð hjá börnum og unglingum með astma (á aldrinum 4-17 ára), fullorðnum með astma (á aldrinum 18-45 ára), fullorðnum með langvinna lungnateppu (eldri en 55 ára) og heilbrigðum sjálfboðaliðum (á aldrinum 18-45 ára) til þess að meta hámarksinnöndunarflæði og aðrar tengdar breytur fyrir innöndun eftir innöndunarskammt með Spiromax tæki (með lyfleysu) samanborið við innöndunarskammt með fjölskammta innöndunartæki með þurru dufti sem þegar hefur verið markaðssett (með lyfleysu). Áhrif ákjósanlegrar þjálfunar (þ.e. kröftug innöndun) í tækni við notkun innöndunartækis með þurru dufti fyrir hraða og magn voru metin hjá þessum hópum auk þess sem mat var lagt á hugsanlegan mun á afköstum við innöndun eftir því hvaða tæki var notað.

Upplýsingar úr rannsókninni gáfu til kynna að burtséð frá aldri og alvarleika undirliggjandi sjúkdóms næðu börn, unglingar og fullorðnir með astma, auk sjúklinga með langvinna lungnateppu, svipuðu innöndunarflæði með Spiromax tækinu og með markaðssettu fjölskammta innöndunartæki með þurru dufti. Miðgildi hámarksinnöndunarflæðis sem sjúklingar með astma eða langvinna lungnateppu náðu með ákjósanlegri þjálfun (þ.e. kröftug innöndun) var meiri en 60 l/mín., en vitað er að bæði tækin sem rannsökuð voru veita svipuðu magni lyfs til lungna við þetta innöndunarflæði.



Allir einstaklingar með astma eða langvinna lungnateppu náðu hámarksgildum innöndunarflæðis yfir 60 l/mín. bæði fyrir og eftir ákjósanlega þjálfun. Mikilvægt er að anda kröftuglega að sér til að tryggja ákjósanlegan skammt.

Innöndunarflæði hærra en 60 l/mín. er nauðsynlegt til að veita ákjósanlegu magni lyfs til lungna með fjölskammta Spiromax innöndunartækinu með þurru dufti.

Til þess að tryggja að sjúklingar nái hámarksinnöndunarflæði sem á þarf að halda fyrir nauðsynlega skammtinn þarf að þjálfa sjúkling í notkun Spiromax tækisins, þ.m.t. nauðsyn þess að anda kröftuglega að sér (sjá kafla 4.2).

### Börn

Ekki er mælt með notkun Aerivio Spiromax hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aerivio Spiromax hjá þessum aldurshópi. Upplýsingarnar sem fram koma hér að neðan eiga við minni skammt af samsetningunni með föstum skömmtum sem inniheldur virku efnin tvö í skammti og styrk sem ekki er fánlegur fyrir Aerivio Spiromax. Við rannsóknirnar var notað lyf sem áður hefur verið samþykkt og er fánlegt í þremur styrkleikum, Aerivio Spiromax var ekki notað við rannsóknirnar.

Í rannsókn hjá 158 börnum á aldrinum 6 til 16 ára með astma með einkennum reyndist samsetningin salmeteról/flútikasón própíónat eins áhrifarík og tvöfaldur skammtur af flútikasón própíónati hvað varðar stjórn á einkennum og lungnastarfsemi. Þessi rannsókn var ekki ætluð til að rannsaka áhrif á versnun.

Í 12 vikna rannsókn hjá börnum á aldrinum 4 til 11 ára [n=257] sem fengu salmeteról/flútikasón própíónat 50/100 eða salmetertól 50 míkrogrömm + flútikasón própíónat 100 míkrogrömm, bæði tvisvar á dag, jókst hámarksútöndunarflæði um 14% hjá báðum meðferðarhópunum auk þess dró úr einkennum og notkun salbútamól bráðalyfs. Enginn munur var á milli þessara tveggja meðferðarhópa. Enginn munur var á öryggi hjá meðferðarhópunum tveimur.

Í 12 vikna rannsókn hjá börnum á aldrinum 4 til 11 ára [n=203] með þrálátan astma og einkenni þrátt fyrir meðferð með barksterum til innöndunar sem var slembiraðað í samhlíða hópa var mat á öryggi meginmarkmiðið. Börnin fengu annaðhvort salmeteról/flútikasón própíónat (50/100 míkrogrömm) eða flútikasón própíónat (100 míkrogrömm) eitt og sér tvisvar á dag. Tvö börn sem fengu salmeteról/flútikasón própíónat og 5 börn sem fengu flútikasón própíónat hættu í rannsókninni vegna versnandi astma. Eftir 12 vikur voru engin börn í meðferðarhópunum með óeðlilega lítinn sólarhringsútskilnað kortísóls í þvagi. Enginn annar munur var á öryggi hjá meðferðarhópunum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Skoda má hvorn þátt fyrir sig með tilliti til lyfjahvarfa.

### *Salmeteról*

Salmeteról hefur staðbundna virkni í lungum og því gefa blóðvökvaöldi ekki til kynna áhrif meðferðarinnar. Að auki liggja aðeins takmarkaðar upplýsingar fyrir um lyfjahvörf salmeteróls vegna tæknilegra vandkvæða við prófun lyfsins í blóðvökva vegna lítillar þéttni í blóðvökva við meðferðarskammta (u.þ.b. 200 píkógrömm/ml eða minna) eftir innöndun skammts.

### *Flútikasón própíónat*

Nýting staks skammts af flútikasón própíónati til innöndunar hjá heilbrigðum einstaklingum er breytileg á bilinu u.þ.b. 5 til 11% af raunskammti eftir því hvaða innöndunartæki er notað. Hjá sjúklingum með astma eða langvinna lungnateppu varð vart við minni altæka útsetningu fyrir flútikasón própíónati til innöndunar.

### Frásog

Altækt frásog á sér að mestu leyti stað í lungum og er hratt í fyrstu en dregst síðan á langinn. Afgangurinn af skammti flútikasón própíónats til innöndunar er hugsanlega gleypur en hefur lítil áhrif á altæka útsetningu vegna lítills vatnsleysanleika og forumbrota, sem veldur því að aðgengi við inntöku er innan við 1%. Línuleg aukning altækrar útsetningar verður með auknum skömmtum til innöndunar.

### Dreifing

Dreifing og brotthvarf flútikasón própíónats lýsir sér með mikilli úthreinsun í blóðvökva (1.150 ml/mín.), miklu dreifingarrúmmáli við jafnvægi (u.þ.b. 300 l) og lokahelmingunartíma u.þ.b. 8 klst. Prótínbinding í blóðvökva er 91%.

### Umbrot

Flútikasón própíónat hreinsast hratt úr blóðrás. Meginferlið er umbrot yfir í óvirka umbrotsefnið karboxýlsýru fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímsins CYP3A4. Önnur umbrotsefni sem ekki hafa verið auðkennd koma einnig fram í hægðum.

### Brotthvarf

Úthreinsun flútikasón própíónats um nýru er óveruleg. Innan við 5% af skammtinum skilst út með þvagi, að mestu sem umbrotsefni. Meginhluti skammtsins skilst út með hægðum sem umbrotsefni og óbreytt lyf.

### Börn

Ekki er mælt með notkun Aerivio Spiromax hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aerivio Spiromax hjá þessum aldurshópi. Upplýsingarnar sem fram koma hér að neðan eiga við minni skammt af samsetningunni með föstum skömmtum sem inniheldur virku efnin tvö í skammti og styrk sem ekki er fánlegur fyrir Aerivio Spiromax.

Í lyfjahvarfagreiningu úr 9 klínískum samanburðarránsóknum hjá 350 sjúklingum með astma á aldrinum 4 til 77 ára (174 sjúklingar 4 til 11 ára) var altæk útsetning fyrir flútikasón própíónati hærri eftir meðferð með salmeteról/flútikasón própíónat 50/100 innöndunardufti miðað við flútikasón própíónat 100 innöndunarduft.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Einu þættirnir tengdir öryggi sem komið hafa fram í dýraránsóknum þar sem salmeteról og flútikasón própíónat voru gefin hvort í sínu lagi voru áhrif tengd auknum lyfjafræðilegum áhrifum.

Í frjósemisránsóknum á dýrum reyndust sykursterar valda vansköpunum (klofinn gómur, vanskapanir í beinagrind). Hins vegar virðast niðurstöður úr ránsóknum á dýrum ekki hafa þýðingu fyrir menn sem fá ráðlagða skammta. Dýraránsóknir með salmeteróli hafa eingöngu sýnt fram á eiturvekanir á fóstur og fósturvísa við mikla útsetningu. Í kjölfar samhliða lyfjagjafar varð vart við aukna tíðni nýgengi víxlunar naflastrengsslagæða og ófullkomna beinmyndun í hnakkabeini hjá rottum við skammta sem tengjast þekktum frávikum af völdum sykurstera.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Laktósaeinhýdrat.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að þynnupakkningin er opnuð: 3 mánuðir.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Hafið lokið á eftir að þynnuumbúðir hafa verið fjarlægðar.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Innöndunartækið er hvítt með hálfgegensærri, gulri munnstykkihlíf. Þeir hlutar innöndunartækisins sem innihalda lyfið/snerta slímhúð eru úr akrýlonítríl bútadíen stýreni (ABS), pólýetýleni (PE) og pólýprópýleni (PP). Hvert innöndunartæki inniheldur 60 skammta og því er pakkað í þynnu.

Pakkningastærðir með 1 eða 3 innöndunartækjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 ágúst 2016

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægar áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÆDILL**

## A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Aerivio Spiromax 50 míkrogrömm/500 míkrogrömm innöndunarduft  
salmeteról/flútikasón própíónat

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver afmældur skammtur inniheldur 50 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeteról xinafóat) og 500 míkrogrömm af flútikasón própíónati.

Hver gefinn skammtur (skammturinn úr munnstykkinu) inniheldur 45 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeteról xinafóat) og 465 míkrogrömm af flútikasón própíónati.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Innöndunarduft

1 innöndunartæki sem inniheldur 60 skammta.

3 innöndunartæki sem hvert inniheldur 60 skammta.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn vandlega fyrir notkun.

Til innöndunar.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið samkvæmt leiðbeiningum læknis.

**Framhlið:** Ekki til notkunar handa börnum og unglungum.

**Hlið:** Eingöngu til notkunar handa fullorðnum 18 ára og eldri.

**Ekki til notkunar handa börnum og unglungum yngri en 18 ára.**



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notið innan 3 mánaða eftir að þynnuumbúðir hafa verið fjarlægðar.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C. Haldið munnstykkið lokaðri eftir að þynnuumbúðir hafa verið fjarlægðar.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aerivio Spiromax 50 míkrog/500 míkrog

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Aerivio Spiromax 50 míkrogrömm/500 míkrogrömm innöndunarduft

salmeteról/flútikasón própíónat

Til innöndunar

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

Inniheldur 1 innöndunartæki

**6. ANNAÐ**

Haldið munnstykkihlífinni lokaðri og notið innan 3 mánaða eftir að þynnumbúðir hafa verið fjarlægðar.

Teva B.V.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**INNÖNDUNARTÆKI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Aerivio Spiromax 50 míkrogrömm/500 míkrogrömm  
Innöndunarduft

salmeteról/flútikasón própíónat

Til innöndunar

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn vandlega fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

60 skammtar

**6. ANNAÐ**

Eingöngu ætlað fullorðnum.

Inniheldur laktósa.

**Tekið í notkun:**

Teva B.V.

**B. FYLGISEÐILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Aerivio Spiromax 50 míkrogrömm/500 míkrogrömm innöndunarduft salmeteról/flútikasón própíónat

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Aerivio Spiromax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aerivio Spiromax
3. Hvernig nota á Aerivio Spiromax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aerivio Spiromax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Aerivio Spiromax og við hverju það er notað**

Aerivio Spiromax inniheldur tvö lyf, salmeteról og flútikasón própíónat:

- Salmeteról er langverkandi berkjuvíkkandi lyf. Berkjuvíkkandi lyf hjálpa til við að halda loftvegum lungna opnum. Þetta auðveldar lofti að komast inn og út. Áhrifin vara a.m.k. 12 klst.
- Flútikasón própíónat er barksteri sem dregur úr þröta og ertingu í lungum.

Læknirinn hefur ávísað þessu lyfi til að meðhöndla

- Alvarlegan astma, til að koma í veg fyrir andnaðarköst og más, eða
- Langvinna lungnateppu, til að draga úr endurkomu einkenna.

Þú verður að nota Aerivio Spiromax daglega samkvæmt leiðbeiningum læknis. Þetta tryggir að það virki á réttan hátt til við stjórnun astma og langvinnrar lungnateppu.

**Aerivio Spiromax hjálpar til við að koma í veg fyrir andnað og másandi öndun. Hins vegar á ekki að nota Aerivio Spiromax til þess að draga úr andnaðarkasti eða mási. Ef þetta gerist þarftu að nota skjótvirkt innöndunarlyf til að létta á einkennum svo sem salbútamól. Þú skal ávallt hafa innöndunartæki með skjótvirku lyfi á þér til þess að nota í neyð.**

**Aerivio Spiromax skal eingöngu nota til að meðhöndla alvarlegan astma hjá fullorðnum 18 ára og eldri og hjá fullorðnum með langvinna lungnateppu.**

#### **2. Áður en byrjað er að nota Aerivio Spiromax**

**Ekki má nota Aerivio Spiromax:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir salmeteróli, flútikasón própíónati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Aerivio Spiromax er notað ef eftirfarandi á við:

- Hjartasjúkdómur til dæmis óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- Ofvirkur skjaldkirtill
- Hár blóðþrýstingur
- Sykursýki (Aerivio Spiromax kann að hækka blóðsykur)
- Lág kalíumgildi í blóði
- Berkjar, nú eða fyrr, eða aðrar lungnasýkingar

Hafðu samband við lækni ef þú færð þokusýn eða aðrar sjóntruflanir.

### Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum eða unglungum yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Aerivio Spiromax

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um önnur lyf við astma eða önnur lyf sem fengin eru án ávísunar. Hugsanlegt er að ekki henti að nota Aerivio Spiromax með tilteknum lyfjum.

Látið lækinn vita eftirfarandi lyf eru notuð áður en byrjað er að nota Aerivio Spiromax:

- Beta blokkar (svo sem atenólól, propranolól og sotalól). Beta blokkar eru að mestu notaðir við háum blóðþrýstingi eða hjartakvillum á borð við hjartaöng.
- Lyf við sýkingum (svo sem ritonavír, ketókónasól, itrakónasól og erytrómýsín). Nokkur þessara lyfja geta aukið magn salmeteróls eða flútikasón própíónats í líkamanum. Þetta getur aukið hættu á aukaverkunum Aerivio Spiromax, svo sem óreglulegum hjartslætti, eða gert aukaverkanir verri.
- Barksterar (til inntöku eða inndælingar). Nýleg notkun þessara lyfja kann að auka hættu á áhrifum Aerivio Spiromax á nýrnahettur.
- Þvagræsilyf, einnig nefnd vatnslosandi lyf, notuð við of háum blóðþrýstingi.
- Önnur berkjuvíkkandi lyf (svo sem salbútamól).
- Lyf sem innihalda xantín, svo sem amínófyllín og teófyllín. Þau eru oft notuð við astma.

Sum lyf geta aukið áhrif Aerivio Spiromax og lækinn gæti viljað fylgjast vandlega með þér ef þú ert að taka þessi lyf (þ.m.t. sum lyf við HIV: ritonavír, cobicistat).

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er þekkt hvort lyfið berist í brjóstamjólki. Við brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Aerivio Spiromax hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### Aerivio Spiromax inniheldur laktósa

Laktósi er tegund sykurs sem er að finna í mjólk. Laktósi inniheldur dálítið magn af mjólkurprótínum sem kunna að valda ofnæmisviðbrögðum. Ef lækinn hefur sagt þér að þú hafir óþol eða ofnæmi fyrir laktósa, öðrum sykrum eða mjólk skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

## 3. Hvernig nota á Aerivio Spiromax

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Notaðu Aerivio Spiromax daglega þar til lækurinn ráðleggur þér að hætta. Ekki taka meira en ráðlagðan skammt. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Ekki hætta að nota Aerivio Spiromax eða minnka skammt Aerivio Spiromax án þess að ræða við lækinn fyrst.
- Aerivio Spiromax er til innöndunar gegnum munn og niður í lungu.

Ráðlagður skammtur er:

### **Alvarlegur astmi hjá fullorðnum 18 ára og eldri**

Einn innöndunarskammtur tvisvar á dag

### **Langvinn lungnateppa**

Einn innöndunarskammtur tvisvar á dag

Ef þú notar Aerivio Spiromax við astma athugar lækurinn einkennin með reglulegu millibili.

Lækurinn hjálpar þér að meðhöndla astmann og aðlagar skammt lyfsins að minnsta skammti sem gagnast þér við stjórn á astmanum. Ef lækurinn telur að þú þurfir minni skammt en unnt er að fá með Aerivio Spiromax ávísar hann hugsanlega öðru innöndunartæki sem inniheldur sömu virku efni og Aerivio Spiromax en með minni skammti barkstera. Hins vegar skaltu ekki breyta fjölda innöndunarskammta sem lækurinn hefur ávísað nema tala við lækinn fyrst.

**Ef astmi eða öndun versnar skaltu láta lækinn vita tafarlaust.** Ef þú finnur fyrir meira mási, finnur oftast fyrir þrengslum fyrir brjósti eða ef þú þarft að nota meira af skjótvirku lyfi sem léttir á einkennum er mögulegt að þér sé að versna og þú gætir orðið alvarlega veik/ur. Þú skal halda áfram að nota Aerivio Spiromax en ekki auka fjölda úðaskammta. Farðu strax til læknisins þar sem þú þarft hugsanlega á frekari meðferð að halda.

### **Leiðbeiningar fyrir notkun**

#### **Þjálfun**

**Lækurinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur eiga að veita þér þjálfun í notkun innöndunartækisins þ.m.t. hvernig eigi að taka skammtinn á árangursríkan hátt. Þessi þjálfun er mikilvæg til þess að tryggja að þú fái skammtinn sem þú þarft á að halda. Ef þú hefur ekki fengið þessa þjálfun skaltu biðja lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing að sýna þér hvernig nota eigi innöndunartækið á réttan hátt áður en þú notar það í fyrsta skipti.**

Lækurinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur ættu einnig að athuga af og til hvernig þú notar Spiromax tækið til að tryggja að þú notir tækið á réttan hátt og samkvæmt fyrirmælum læknisins. Ef þú notar Aerivio Spiromax ekki á réttan hátt og/eða þú andar ekki nægilega **kröftuglega** að þér, getur það þýtt að þú fái ekki nægilega mikið af lyfinu í lungun. Ef þú færð ekki nægilega mikið af lyfinu í lungun kemur það ekki að gagni við astmanum eða langvinnri lungnateppu eins og það á að gera.

### **Undirbúningur Aerivio Spiromax**

Áður en Aerivio Spiromax er notað **í fyrsta skipti** þarftu að undirbúa það fyrir notkun á eftirfarandi hátt:

- Athugaðu skammtamælinn til að ganga úr skugga um að 60 innöndunarskammtar séu í innöndunartækinu.
- Skráðu dagsetninguna þegar þynnupokinn er opnaður á miðann á innöndunartækinu.
- Þú þarft ekki að hrista innöndunartækið fyrir notkun.

### **Hvernig á að taka innöndunarskammt**

1. **Haltu innöndunartækinu** þannig að hálfgegnseja, gula munnstykkishlífin snúi niður. Þú þarft ekki að hrista innöndunartækið.





2. Opnaðu munnstykkið með því að snúa henni niður þangað til einn smellur heyrir. Innöndunartækið er nú tilbúið til notkunar.



3. Andaðu varlega frá þér (eins mikið og þér þykir þægilegt). Ekki anda út gegnum innöndunartækið.
4. Settu munnstykkið milli tannanna. Ekki bíta í munnstykkið. Lokaðu vörunum utan um munnstykkið. Gættu þess að loka ekki fyrir loftgötin á tækinu. Andaðu djúpt inn um munninn og eins kröftuglega og þú getur. Athugaðu að mikilvægt er að þú andir **kröftuglega** að þér.



5. Haltu niðri andanum í 10 sekúndur eða eins lengi og þér þykir þægilegt.
6. Taktu innöndunartækið úr munnum. Þú getur fundið bragð þegar þú færð innöndunarskammtinn.
7. **Síðan skaltu anda varlega frá þér** (ekki anda út gegnum innöndunartækið). **Lokaðu munnstykkið í þínu.**



Síðan skaltu skola munninn með vatni og spýta því út og/eða burstu tennurnar. Þetta getur komið í veg fyrir þrusku í munni og/eða hæsi.

Ekki reyna að taka innöndunartækið í sundur, fjarlægja munnstykkið eða snúa upp á hana. Munnstykkið er fest á innöndunartækið og ekki má taka hana af. Ekki nota innöndunartækið ef það er skemmt eða ef munnstykkið hefur losnað af innöndunartækinu. Ekki opna og loka munnstykkið nema ætlunin sé að nota innöndunartækið.

Ef þú opnar og lokar munnstykkinu án þess að taka innöndunarskammtinn er skammturinn geymdur á öruggan hátt í innöndunartækinu, tilbúinn fyrir næstu innöndun. Ekki er hægt að taka of mikið af lyfinu eða tvöfaldan skammt fyrir slysi.

Haltu ávallt munnstykkinu lokaðu nema þú ætlir að nota innöndunartækið.

## Hreinsun innöndunartækisins

Haltu innöndunartækinu þurru og hreinu.

Ef á þarf að halda má strjúka munnstykki innöndunartækisins eftir notkun með þurrum klút eða þurrku.

## Þegar þú byrjar að nota nýtt Aerivio Spiromax tæki

- Skammtamælirinn aftan á tækinu segir fyrir um hversu margir skammtar (innöndunarskammtar) eru eftir í tækinu og sýnir 60 innöndunarskammta til að byrja með þegar tækið er fullt.



- Skammtamælirinn sýnir fjölda innöndunarskammta sem eftir eru, eingöngu í sléttum tölum.
- Við 20 innöndunarskammta og niður í „8“, „6“, „4“, „2“ eru tölurnar rauðar á hvítum grunni. Þegar tölurnar í glugganum verða rauðar skaltu fara til læknisins og fá nýtt innöndunartæki.

Athugið:

- Það heyrir áfram smellur í munnstykkinu jafnvel þó innöndunartækið sé tómt. Ef þú opnar og lokar munnstykkinu án þess að taka innöndunarskammt telur skammtamælirinn það samt sem skömmtun.

## Ef notaður er stærri skammtur Aerivio Spiromax en mælt er fyrir um

Mikilvægt er að nota innöndunartækið samkvæmt leiðbeiningum. Ef þú tekur óvart fleiri skammta en ráðlagt er skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing. Þú getur fundið fyrir hröðum hjartslætti og skjálfta. Þú getur einnig fundið fyrir sundli, höfuðverk, slappleika í vöðvum og liðverkjum.

Ef þú hefur notað of marga skammta af Aerivio Spiromax í langan tíma skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er vegna þess að of mikil notkun Aerivio Spiromax getur dregið úr því magni sterahormóna sem nýrnahettur framleiða.

## Ef gleymist að nota Aerivio Spiromax

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Taktu einfaldlega næsta skammt á eðlilegum tíma.

## Ef hætt er að nota Aerivio Spiromax

Mikilvægt er að þú notir Aerivio Spiromax daglega samkvæmt leiðbeiningum. **Haltu notkun þess áfram þar til lækinn segir þér að hætta. Ekki hætta eða minnka skyndilega skömmtun Aerivio Spiromax.** Það gæti gert öndunina verri.

Ef notkun Aerivio Spiromax er skyndilega hætt eða skammtar Aerivio Spiromax minnkaðir geta (örsjaldan) vandamál í nýrnahettum (nýrnahettubíun) komið fram og valdið aukaverkunum.

Þessar aukaverkanir geta falið í sér eftirfarandi:

- Magaverk
- Þreytu og lystarleysi, ógleðitilfinningu
- Ógleði og niðurgang

- Þyngdartap
- Höfuðverk eða svefnhöfga
- Lág blóðsykursgildi
- Lágan blóðþrýsting og flog (köst)

Þegar líkaminn er undir álagi, t.d. vegna hita, áverka (svo sem vegna slyss eða meiðsla), sýkingar eða skurðaðgerðar, getur nýrnahettubílin versnað og hugsanlegt er að þú fái ofangreindar aukaverkanir.

Ef þú færð aukaverkanir skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing. Til þess að koma í veg fyrir þessi einkenni er hugsanlegt að lækinn ávísi barksterum í töfluformi til viðbótar (svo sem prednisólóni).

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Til þess að draga úr hættu á aukaverkunum ávísar lækinn minnsta skammti þessarar lyfjasamsetningar sem nægir til að meðhöndla astma eða langvinna lungnateppu.

**Ofnæmisviðbrögð: hugsanlega tekur þú eftir skyndilegri versnun öndunar strax eftir notkun Aerivio Spiromax.** Þú getur fundið fyrir miklu mási og hósta eða mæði. Einnig getur þú fundið fyrir kláða, útbrotum (ofsakláða) og þrota (venjulega í andliti, vörum, tungu eða hálsi), eða skyndilegri tilfinningu um að hjartað slái mjög hratt eða yfirliðs- og vönkunartilfinningu (sem getur leitt til losts eða meðvitundarleysis). **Ef þú færð einhver af þessum einkennum eða þau koma skyndilega fram eftir notkun Aerivio Spiromax skaltu hætta að nota Aerivio Spiromax og láta lækinn vita tafarlaust.** Ofnæmisviðbrögð vegna Aerivio Spiromax eru sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir:

##### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur: batnar venjulega eftir því sem líður á meðferð.
- Tilkynnt hefur verið um aukningu kveftilvika hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu.

##### Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þruska (aumur, rjómagulir, upphleyptir blettir) í munn og hálsi. Einnig eymsli í tungu, hæsi og erting í hálsi. Það getur hjálpað að skola munninn með vatni og spýta því út tafarlaust og/eða bursta tennurnar eftir hvern skammt af lyfinu. Lækinn kann að ávísa sveppalyfi til þess að meðhöndla þruskuna.
- Verkir, þroti í liðum og vöðvaverkir.
- Sinadráttur.

Einnig hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu:

- Lungnabólga og berkjubólga (lungnasýking). Láttu lækinn vita ef vart verður við eftirfarandi einkennum meðan á notkun Aerivio Spiromax stendur þar sem þetta geta verið einkenni um lungnasýkingu: hiti eða kuldaþróllur; aukin slímmyndun, litabreytingar í slími; aukinn hósti eða aukin öndunarferðleikar.
- Mar og brot.
- Skútabólga (tilfinning um spennu eða þrýsting í nefi, kinnum og bak við augun, stundum ásamt sláttarhöfuðverk).
- Lækkun kalíums í blóði (þú kannt að finna fyrir óreglulegum hjartslætti, slappleika í vöðvum, krampa).

##### Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Aukning á magni sykurs (glúkósa) í blóði (blóðsykurshækkun). Ef þú ert með sykursýki kann að vera þörf á tíðara eftirliti með blóðsykri og hugsanlega breytingu á venjulegri meðferð við sykursýki.
- Drer (ský á augasteini).
- Mjög hraður hjartsláttur (hraðtaktur).

- Skjálftatilfinning (skjálfti) og hraður eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttarónot): Þetta er venjulega skaðlaust og lagast eftir því sem líður á meðferð.
- Verkur fyrir brjósti.
- Áhyggjur (þó þetta komi aðallega fyrir hjá börnum þegar þessari lyfjasamsetningu er ávísað af minni styrk).
- Svefntruflanir.
- Ofnæmishúðútbrot.

#### Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- **Öndunarerfiðleikar eða mäs sem versnar strax eftir töku Aerivio Spiromax.** Ef þetta gerist skaltu hætta að nota Aerivio Spiromax innöndunartækið. Notaðu skjótvirkt innöndunarlyf til að létta á einkennum og auðvelda öndun og láttu lækinn vita tafarlaust.
- Aerivio Spiromax kann að hafa áhrif á venjulega framleiðslu sterahormóna í líkamanum, einkum ef þú tekur stóra skammta í langan tíma. Þessi áhrif eru m.a.:
  - Hægari vöxtur hjá börnum og unglingum
  - Beinþynning
  - Gláka
  - Þyngdaraukning
  - Kringlótt (tungllaga) andlit (Cushing heilkenni)

Læknirinn skoðar þig reglulega með tilliti til þessara aukaverkana og gengur úr skugga um að þú takir minnsta mögulega skammtinn af þessari lyfjasamsetningu til að ná stjórn á astmanum.

- Atferlisbreytingar eins og óvenju mikil virkni og pittingur (þó þetta komi aðallega fyrir hjá börnum þegar þessari lyfjasamsetningu er ávísað af minni styrk).
- Ójafn eða óreglulegur hjartsláttur eða aukaslög (hjartsláttaróregla). Láttu lækinn vita en ekki hætta notkun Aerivio Spiromax nema læknirinn segi þér að hætta.
- Sveppasýking í vélinda, sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja.

#### Tíðni ekki þekkt, en geta einnig að koma fyrir:

- Þunglyndi eða árásargirni (þó þetta komi frekar fyrir hjá börnum þegar þessari lyfjasamsetningu er ávísað af minni styrk).
- Þokusýn.

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á Aerivio Spiromax

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðum innöndunartækisins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C. **Haldið munnstykkihlífinni lokaðri eftir að þynnuumbúðir hafa verið fjarlægðar.**
- **Notið innan 3 mánaða eftir að þynnuumbúðir hafa verið fjarlægðar.** Notið miðann á innöndunartækinu til þess að skrá dagsetninguna þegar þynnupokinn var opnaður.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Aerivio Spiromax inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru salmeteról og flútikasón própíónat. Hver afmældur skammtur inniheldur 50 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeteról xinafóat) og 500 míkrogrömm af flútikasón própíónati. Hver gefinn skammtur (skammtur sem kemur úr munnstykkinu) inniheldur 45 míkrogrömm af salmeteróli (sem salmeteról xinafóat) og 465 míkrogrömm af flútikasón própíónati.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 undir „Aerivio Spiromax inniheldur laktósa“).

### Lýsing á útliti Aerivio Spiromax og pakkningastærðir

Aerivio Spiromax er innöndunarduft.

Hvert Aerivio Spiromax innöndunartæki inniheldur 60 úðaskammta og er hvítt tæki með hálfgegnsærri, gulri munnstykkihlíf.

Pakkningar með 1 og 3 innöndunartækjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í viðkomandi landi.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

(Pólland eingöngu) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Pólland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

#### Eesti

#### Lietuva

UAB “Sicor Biotech”  
Tel: +370 5 266 02 03

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

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

#### Malta

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

#### Nederland

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

#### Norge

**Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal**  
Tel: +372 661 0801  
Ελλάδα  
Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Teva Norway AS**  
Tlf: +47 6677 55 90

**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  
Simi: +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 Latvija  
Tel: +371 67 323 666

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í mánuður ÁÁÁÁ.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>