

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalasjonspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tilmålte dose inneholder: 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hver leverte dose (dosen fra munnstykket) inneholder 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver dose inneholder ca. 10 milligram laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver.

Hvitt pulver.

Hvit inhalator med et delvis gjennomsiktig gult deksel til munnstykket.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aerivio Spiromax er indisert til bruk hos voksne i alderen 18 år og eldre.

Astma

Aerivio Spiromax er indisert til regelmessig behandling av pasienter med alvorlig astma når bruk av et kombinasjonsprodukt (inhalert kortikosteroid og langtidsvirkende beta₂-agonist) er hensiktsmessig:

- pasienter som ikke kan oppnå tilstrekkelig kontroll med et kortikosteroid-kombinasjonsprodukt av lavere styrke
- eller
- pasienter som allerede har oppnådd tilstrekkelig kontroll med en høydose, inhalert kortikosteroid og langtidsvirkende beta₂-agonist.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Aerivio Spiromax er indisert til symptomatisk behandling av pasienter med KOLS, med en FEV₁ predikert normalverdi < 60 % (før bronkodilatator) og gjentatte eksaserbasjoner, som har betydelige symptomer til tross for regelmessig behandling med bronkodilatator.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Aerivio Spiromax er kun indisert til voksne i alderen 18 år og eldre.

Aerivio Spiromax er ikke indisert til bruk hos barn i alderen 12 år og yngre, eller ungdom i alderen 13 til 17 år.

Dosering

Administrasjonsmåte: Bruk til inhalasjon

Pasientene må gjøres oppmerksomme på at Aerivio Spiromax må brukes daglig, også når pasientene er symptomfrie, for å ha optimal effekt.

Pasientene skal undersøkes regelmessig av lege for å sikre at den forskrevne styrken av salmeterol/flutikasonpropionat-inhalatoren er optimal. Styrken må bare endres etter legens anmodning. **Dosen bør trappes ned til den laveste dosen som gir effektiv symptomkontroll.** Aerivio Spiromax er ikke tilgjengelig i styrker lavere enn 50/500 mikrogram. Når det er hensiktsmessig å trappe ned til en lavere styrke som ikke er tilgjengelig for Aerivio Spiromax, er det nødvendig å bytte til en alternativ fast dosekombinasjon med salmeterol og flutikasonpropionat som inneholder en lavere dose av det inhalerte kortikosteroidet.

Pasientene skal gis en salmeterol/flutikasonpropionat-inhalator som inneholder den flutikasonpropionat-dosen som er egnet i forhold til alvorligheten av sykdommen. Aerivio Spiromax er kun egnet for bruk til behandling av pasienter med alvorlig astma. Dersom en enkelt pasient behøver doser som ligger utenfor det anbefalte regimet, skal det forskrives egnede doser av beta₂-agonist og/eller kortikosteroid.

Anbefalte doser:

Astma

Voksne i alderen 18 år og eldre.

Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

Straks astmaen er under kontroll, bør behandlingen revurderes, og det bør overveies om pasienten bør gå over til en alternativ fast dosekombinasjon med salmeterol og flutikasonpropionat med en lavere dose av det inhalerte kortikosteroidet, og så til slutt til et inhalert kortikosteroid alene. Det er viktig med regelmessig oppfølging av pasientene under nedtrapping av behandlingen.

Når ett eller to av kriteriene for alvorlighetsgrad ikke er oppfylt, er det ikke påvist en klar nytteverdi sammenlignet med kun inhalert flutikasonpropionat som innledende vedlikeholdsbehandling. Vanligvis er inhalert kortikosteroid førstelinjebehandling for de fleste pasienter.

Aerivio Spiromax er kun til behandling av pasienter med alvorlig astma. Det bør ikke brukes til behandling av pasienter med mild til moderat astma, eller for initiering av behandling for pasienter med alvorlig astma med mindre kravet til en så høy dose av kortikosteroid sammen med en langtidsvirkende beta₂-agonist er blitt etablert tidligere.

Aerivio Spiromax er ikke indisert til behandling av astma når en fast dosekombinasjon med salmeterol og flutikasonpropionat er nødvendig for første gang. Pasienter bør starte behandling med en fast dosekombinasjon inneholdende en lavere dose av kortikosteroid-komponenten, og kortikosteroiddosen vil deretter bli titrert opp til det oppnås kontroll av astma. Når kontroll av astma er oppnådd, skal pasientene evalueres regelmessig, og dosen av inhalert kortikosteroid nedtrappes på en hensiktsmessig måte for å opprettholde sykdomskontroll.

Det anbefales å etablere riktig dosering av inhalerte kortikosteroider før noen fast dosekombinasjon kan brukes hos pasienter med alvorlig astma.

Pediatrisk populasjon

Aerivio Spiromax er ikke anbefalt til bruk verken hos barn i alderen 12 år og yngre, eller hos ungdom i alderen 13 til 17 år. Sikkerhet og effekt av Aerivio Spiromax hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

KOLS

Én inhalasjon med 50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det finnes ingen data på bruk av Aerivio Spiromax hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte/Bruksanvisning

Spiromax-enheten er en pusteaktivert inhalator som drives av den inspiratoriske luftstrømmen, noe som betyr at virkestoffet blir levert inn i luftveiene når pasienten inhalerer gjennom munnstykket. Pasienter med alvorlig astma og KOLS viste seg å være i stand til å generere tilstrekkelig inspiratorisk luftstrømhastighet når de pustet kraftig gjennom Spiromax-enheten, til at levering av den terapeutiske dosen til lungene ble gjort (se også pkt. 5.1 – siste fem avsnitt).

Nødvendig opplæring

Aerivio Spiromax bør brukes på riktig måte for å oppnå effektiv behandling. Derfor skal pasientene rådes til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen som er gitt i pakningsvedlegget. Alle pasienter skal gis opplæring av forskrivende helsepersonell om hvordan Aerivio Spiromax skal brukes. Dette er for å sikre at de forstår hvordan de bruker inhalatoren riktig, og slik at de forstår behovet for å puste kraftig inn ved inhalering for å få den nødvendige dosen. Det er viktig å inhalere kraftig for å sikre optimal dosering.

Bruken av Aerivio Spiromax følger tre enkle trinn: åpne, pust og lukk, som er beskrevet nedenfor.

Åpne: Hold Spiromax med munnstykkedekselet nederst og åpne munnstykkedekselet ved å brette det ned til det er helt åpent og ett klikk høres.

Pust: Pust forsiktig ut (så langt det er behagelig). Ikke pust gjennom inhalatoren. Plassér munnstykket mellom tennene med leppene lukket rundt munnstykket. Ikke bit i inhalatorens munnstykke. Pust inn **kraftig** og dypt gjennom munnstykket. Fjern Spiromax-enheten fra munnen og hold pusten i 10 sekunder eller så lenge det er behagelig for pasientene.

Lukk: Pust forsiktig ut og lukk munnstykkedekselet.

Pasientene skal aldri blokkere luftventilene eller puste ut gjennom Spiromax-enheten når de klargjør "Puste"-trinnet. Pasientene trenger ikke å riste inhalatoren før bruk.

Pasientene bør også rådes til å skylle munnen med vann og spytte ut vannet og/eller pusse tennene etter inhalasjon (se pkt. 4.4).

Pasientene kan få en smak i munnen når de bruker Aerivio Spiromax på grunn av hjelpestoffet laktose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Aerivio Spiromax er kun til bruk hos pasienter med alvorlig astma. Den skal ikke brukes til behandling av akutte astmasymptomer som krever en hurtigvirkende og korttidsvirkende bronkodilatator. Pasienter skal rådes til alltid å ha inhalatoren sin tilgjengelig for lindring av akutte astmaanfall.

Pasientene bør ikke starte med Aerivio Spiromax under en eksaserbasjon eller dersom de opplever betydelig eller akutt forverret astma.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan forekomme under behandling med Aerivio Spiromax. Pasientene bør anmodes om å fortsette behandlingen, men søke medisinsk råd dersom astmasymptomene ikke kontrolleres eller forverres etter at behandling med Aerivio Spiromax er startet opp.

Dersom pasienten må øke bruken av anfallsmedisin (korttidsvirkende bronkodilatator) eller har redusert respons på anfallsmedisin, tyder dette på forverring, og pasienten bør undersøkes av lege.

Plutselig og progressiv forverring av astma kan være livstruende, og pasienten må ha øyeblikkelig medisinsk hjelp. Det bør vurderes å øke dosen av kortikosteroid.

Straks astmasymptomene er under kontroll, kan gradvis reduksjon av dosen med inhalert kortikosteroid vurderes og det vil dermed være nødvendig å bytte til en alternativ fast dosekombinasjon med salmeterol og flutikasonpropionat som inneholder en lavere dose med kortikosteroid. Det er viktig med regelmessig oppfølging av pasientene under nedtrapping av behandlingen. Den laveste effektive dosen av inhalert kortikosteroid skal brukes.

KOLS

For pasienter med KOLS som opplever eksaserbasjoner, er behandling med systemiske kortikosteroider gjerne indisert, derfor bør pasientene informeres om å søke medisinsk hjelp hvis symptomene blir verre med Aerivio Spiromax.

Seponering av behandling

På grunn av risikoen for eksaserbasjon bør ikke behandling med Aerivio Spiromax avbrytes brått hos pasienter med astma. Behandlingen bør nedtrappes under overvåking av lege. Hos pasienter med KOLS kan seponering være forbundet med symptomatisk dekompensasjon, og bør derfor overvåkes av lege.

Forsiktighet med spesielle sykdommer

Aerivio Spiromax bør administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv eller sovende lungetuberkulose og sopp-, virus- eller andre infeksjoner i luftveiene. Hvis indisert, bør nødvendig behandling iverksettes umiddelbart.

I sjeldne tilfeller kan Aerivio Spiromax forårsake hjertearytmi, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atrieflimmer, og svak og forbigående reduksjon av serumkalium kan forkomme ved høye terapeutiske doser. Aerivio Spiromax bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser og hos pasienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi eller hos pasienter som er predisponert for lavt serumkalium.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av økt blodglukosenivå (se pkt. 4.8), og dette må tas i betraktning ved forskrivning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Paradoksal bronkospasme

Som ved annen inhalasjonsbehandling kan paradoksal bronkospasme med økt pipende pust og kortpustethet forekomme umiddelbart etter dosering. Paradoksal bronkospasme reagerer på en hurtigvirkende bronkodilatator og bør behandles straks. Aerivio Spiromax skal seponeres umiddelbart, pasienten skal undersøkes og alternativ behandling skal om nødvendig igangsettes.

Beta 2-adrenoreseptor-agonister

De farmakologiske effektene ved beta₂-agonister, slik som tremor, palpitasjon og hodepine er blitt rapportert, men disse synes å være forbigående og reduseres med vanlig behandling.

Systemiske effekter

Systemiske effekter kan forekomme ved inhalasjon av alle kortikosteroider, spesielt ved høye doser over lang tid. Det er mye mindre sannsynlighet for at disse effektene forekommer enn ved bruk av perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon, redusert bentetthet, katarakt og glaukom, og i sjeldne tilfeller en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter som omfatter psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn) (se «Pediatrik populasjon» nedenfor for informasjon om systemiske bivirkninger av inhalerte kortikosteroider hos barn og ungdom). **Det er derfor viktig at pasienten undersøkes regelmessig og at dosen av kortikosteroid til inhalasjon reduseres til laveste dose som opprettholder effektiv astmakontroll.**

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Binyrefunksjon

Langtidsbehandling av pasienter med høye doser kortikosteroid til inhalasjon kan føre til binyresuppresjon og akutt binyresvikt. Det er rapportert om svært sjeldne tilfeller av binyresuppresjon og akutt binyresvikt ved doser mellom 500 og 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Situasjoner som kan utløse akutt binyresvikt, omfatter traumer, kirurgi, infeksjon eller rask dosereduksjon. Symptomene er vanligvis vage og kan omfatte anoreksi, buksmerter, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthet, hypoglykemi og krampeanfall. Ytterligere systemisk kortikosteroid-behandling bør vurderes i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Fordelene ved behandling med inhalert flutikasonpropionat bør nedsette behovet for perorale steroider, men pasienter som går over fra perorale steroider, kan ha risiko for svekket binyrefunksjon i lengre tid. Derfor bør disse pasientene behandles med forsiktighet og binyrebarkfunksjonen overvåkes regelmessig. Pasienter som tidligere har hatt behov for høye doser kortikosteroid for akuttbehandling, kan også være utsatt. Muligheten for residual svekkelse bør alltid tas i betraktning i nødssituasjoner og elektive situasjoner som kan medføre stress, og hensiktsmessig kortikosteroid-behandling må vurderes. Omfanget av den nedsatte binyrefunksjonen kan gjøre at det er nødvendig med spesialistrådgivning før elektive prosedyrer.

Interaksjoner med andre legemidler

Ritonavir kan medføre kraftig økt plasmakonsentrasjon av flutikasonpropionat. Samtidig bruk bør derfor unngås, såfremt ikke den potensielle fordelen for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroid. Det er også økt risiko for systemiske bivirkninger når flutikasonpropionat kombineres med andre potente CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol øker systemisk eksponering for salmeterol signifikant. Dette kan føre til økt forekomst av systemiske effekter (f.eks. forlengelse av QTc-intervallet og palpitasjoner). Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås med mindre fordelene oppveier den potensielle risikoen for systemiske bivirkninger av behandling med salmeterol (se pkt. 4.5).

Luftveisinfeksjoner

Det var økt rapportering av nedre luftveisinfeksjoner (særlig lungebetennelse og bronkitt) i TORCH-studien hos pasienter med KOLS som fikk salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram to ganger daglig, sammenlignet med placebo, samt i studiene SCO40043 og SCO100250 som sammenlignet en lavere dose av salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig (en dose som ikke var godkjent for KOLS-pasienter) med salmeterol 50 mikrogram to ganger daglig alene (se pkt. 4.8 og pkt. 5.1). Det ble sett en lignende forekomst av lungebetennelse i gruppen med salmeterol/flutikasonpropionat i alle studiene. I TORCH-studien hadde eldre pasienter, pasienter med lav kroppsmasseindeks (< 25 kg/m²) og pasienter med svært alvorlig sykdom (FEV₁ < 30 % predikert) høyest risiko for utvikling av lungebetennelse, uansett behandling.

Leger bør være oppmerksomme på mulig utvikling av lungebetennelse og andre nedre luftveisinfeksjoner hos pasienter med KOLS, siden de kliniske symptomene på slik infeksjon og eksaserbasjon ofte overlapper. Dersom en pasient med alvorlig KOLS får lungebetennelse, bør behandling med Aerivio Spiromax revurderes.

Lungebetennelse hos KOLS-pasienter

En økt forekomst av lungebetennelse, inkludert lungebetennelse som krevde sykehusinnlegging, har vært observert hos pasienter med KOLS som får inhalerte kortikosteroider. Det er noen holdepunkter for økt risiko for lungebetennelse med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig vist på tvers av alle studier.

Det er ingen avgjørende klinisk dokumentasjon for intra-klasseskjeller i omfanget av risikoen for lungebetennelse blant inhalerte kortikosteroidprodukter.

Leger bør være oppmerksomme på mulig utvikling av lungebetennelse hos pasienter med KOLS, siden de kliniske symptomene på slike infeksjoner og eksaserbasjon av KOLS ofte overlapper. Dersom en pasient med alvorlig KOLS får lungebetennelse, bør behandlingen med Aerivio Spiromax revurderes.

Risikofaktorer for lungebetennelse hos pasienter med KOLS inkluderer røyking, høyere alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig KOLS.

Etniske populasjoner

Data fra en stor klinisk studie (*the Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART*) tyder på at afroamerikanske pasienter har økt risiko for alvorlige respirasjonsrelaterte hendelser eller død ved bruk av salmeterol, sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Det er ikke kjent om dette skyldes farmakogenetikk eller andre faktorer. Pasienter av afrikansk og afrokaribisk opprinnelse bør derfor rådes til å fortsette behandlingen, men søke lege dersom astmasymptomene fortsatt ikke kan kontrolleres eller blir verre ved bruk av Aerivio Spiromax.

Pediatrik populasjon

Aerivio Spiromax er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom i alderen under 18 år (se pkt. 4.2). Det bør imidlertid bemerkes at barn og ungdom under 16 år som tar høye doser flutikasonpropionat (typisk ≥ 1000 mikrogram/dag), kan være spesielt utsatt. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser over lang tid. Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon, akutt binyresvikt og veksthemming hos barn og ungdom, og i sjeldnere tilfeller en rekke psykiske eller atferdsmessige effekter, som psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon. Det bør vurderes å henvise barnet eller ungdommen til en pediatrik spesialist i lungesykdommer. Det anbefales at høyden til barn som får langtidsbehandling med kortikosteroid til inhalasjon, måles regelmessig. Dosen med inhalert kortikosteroid bør reduseres til den laveste dosen som opprettholder effektiv astmakontroll.

Orale infeksjoner

På grunn av innholdet av flutikasonpropionat kan heshet og candidiasis (trøske) i munn og hals og, i sjeldne tilfeller i spiserøret, forekomme hos noen pasienter. Både heshet og candidiasis i munn eller hals kan forebygges ved å skylle munnen med vann og deretter spytte ut vannet og/eller pusse tennene etter bruk av preparatet. Symptomatisk candidiasis i munn og hals kan behandles med topisk behandling med antifungale midler mens behandlingen med Aerivio Spiromax fortsettes.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med alvorlig laktoseintoleranse skal bruke dette legemidlet med forsiktighet, og de med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukosegalaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Hjelpestoffet laktose kan inneholde små mengder med melkeproteiner som kan forårsake allergiske reaksjoner hos dem med alvorlig overfølsomhet eller allergi mot melkeprotein.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Beta-adrenerge blokkere kan svekke effekten av salmeterol. Både ikke-selektive og selektive beta-blokkere bør unngås, hvis ikke det er tvingende indikasjon for bruk av dette. Behandling med beta₂-agonister kan føre til potensielt alvorlig hypokalemi. Særlig forsiktighet bør utvises ved akutt alvorlig astma da denne effekten kan forsterkes ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

Samtidig bruk av andre beta-adrenerge legemidler kan ha en potensiell tilleggseffekt.

Salmeterol

Potente CYP3A4-hemmere

Samtidig behandling med ketokonazol (400 mg oralt én gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 7 dager førte til en signifikant økning i eksponering av salmeterol i plasma (1,4 ganger C_{max} og 15 ganger AUC). Dette kan føre til økt forekomst av andre systemiske effekter av behandling med salmeterol (f.eks. forlengelse av QTc-intervallet og palpitasjoner) sammenlignet med salmeterol eller ketokonazol alene (se pkt. 4.4).

Det ble ikke sett klinisk signifikante effekter på blodtrykk, puls, blodsukker eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrasjon med ketokonazol økte ikke halveringstiden for salmeterol eller akkumuleringen av salmeterol med gjentatt dosering.

Samtidig administrasjon med ketokonazol bør unngås med mindre fordelen oppveier den potensielle risikoen for systemiske effekter av behandlingen med salmeterol. Det er sannsynligvis en tilsvarende interaksjonsrisiko med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, telitromycin, ritonavir).

Moderate CYP 3A4-hemmere

Samtidig bruk av erytromycin (500 mg oralt tre ganger daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 6 dager resulterte i en liten, men ikke statistisk signifikant økning i eksponering av salmeterol (1,4 ganger C_{max} og 1,2 ganger AUC). Samtidig bruk av erytromycin var ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger.

Flutikasonpropionat

På grunn av uttalt førstepassasje-metabolisme og høy systemisk clearance mediert av cytokrom P450 3A4 i tarm og lever, oppnås det under normale omstendigheter lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter inhalasjon. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonpropionat er følgelig lite sannsynlig.

I en interaksjonsstudie med friske personer som fikk flutikasonpropionat intranasalt, ga to doser à 100 mg ritonavir daglig (en svært potent hemmer av cytokrom P450 3A4) en økning av plasmakonsentrasjonen til flutikasonpropionat på flere hundre ganger, hvilket ga markert reduserte serumkonsentrasjoner av kortisol. Det foreligger ingen informasjon om denne interaksjonen med inhalert flutikasonpropionat, men en markert økning av plasmanivået av flutikasonpropionat er forventet. Det er rapportert om tilfeller av Cushings syndrom og binyresuppresjon. Kombinasjonen bør unngås såfremt ikke fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av glukokortikoid.

I en liten studie med friske personer, økte den noe mindre potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol eksponeringen for flutikasonpropionat med 150 % etter én inhalering. Dette resulterte i en kraftig reduksjon av plasmakortisol, sammenlignet med flutikasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A4-hemmere, slik som itrakonazol, og moderate CYP3A4-hemmere, slik som erytromycin, forventes også å øke den systemiske eksponeringen for flutikasonpropionat og risikoen for systemiske bivirkninger. Det bør utøves forsiktighet, og langtidsbehandling med slike legemidler bør om mulig unngås.

Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300 og 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av salmeterol og flutikasonpropionat. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter administrering av beta₂-adrenoreseptoragonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administrering av Aerivio Spiromax skal bare vurderes til gravide kvinner dersom den forventede fordelene for moren oppveier en mulig risiko for fosteret.

Den laveste effektive dosen av flutikasonpropionat som opprettholder tilstrekkelig astmakontroll, skal brukes ved behandling av gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om salmeterol og flutikasonpropionat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Studier har vist at salmeterol og flutikasonpropionat og deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos diegivende rotter.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Aerivio Spiromax skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data for mennesker. Dyrestudier har imidlertid ikke vist noen effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aerivio Spiromax har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Siden Aerivio Spiromax inneholder salmeterol og flutikasonpropionat, kan man forvente bivirkninger av samme type og alvorlighetsgrad som for hvert av disse virkestoffene. Det er ingen forekomst av ytterligere bivirkninger etter samtidig administrering av de to virkestoffene.

Bivirkninger som har vært forbundet med salmeterol/flutikasonpropionat er oppgitt nedenfor, angitt i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Frekvensene er utledet fra data fra kliniske studier. Forekomsten ved placebo ble ikke tatt i betraktning.

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidiasis i munn og svelg	Vanlige
	Lungebetennelse (hos KOLS-pasienter)	Vanlige ^{1,3,5}
	Bronkitt	Vanlige ^{1,3}
	Candidainfeksjon i øsofagus	Sjeldne

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner med følgende manifestasjoner:	
	Kutane overfølsomhetsreaksjoner	Mindre vanlige
	Angioødem (hovedsakelig i ansikt eller orofaryngealt)	Sjeldne
	Luftveissymptomer (dyspné)	Mindre vanlige
	Luftveissymptomer (bronkospasme)	Sjeldne
	Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk	Sjeldne
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, redusert bentetthet	Sjeldne ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Vanlige ³
	Hyperglykemi	Mindre vanlige ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst	Mindre vanlige
	Søvnforstyrrelser	Mindre vanlige
	Atferdsforandringer, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (hovedsakelig hos barn)	Sjeldne
	Depresjon, aggresjon (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige ¹
	Tremor	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Katarakt	Mindre vanlige
	Glaukom	Sjeldne ⁴
	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
	Takykardi	Mindre vanlige
	Hjertearytmier (inkludert supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)	Sjeldne
	Atrieflimmer	Mindre vanlige
	Angina pectoris	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og	Nasofaryngitt	Svært vanlige ^{2,3}
	Halsirritasjon	Vanlige

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
mediastinum	Heshet/dysfoni	Vanlige
	Sinusitt	Vanlige ^{1,3}
	Paradoksall bronkospasme	Sjeldne ⁴
Hud- og underhudssykdommer	Kontusjoner	Vanlige ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	Vanlige
	Traumatiske frakturer	Vanlige ^{1,3}
	Artralgi	Vanlige
	Myalgi	Vanlige

1. Vanlig rapportert for placebo
2. Svært vanlig rapportert for placebo
3. Rapportert fra en KOLS-studie i løpet av 3 år
4. Se pkt. 4.4.
5. Se pkt. 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De farmakologiske bivirkningene ved beta₂-agonister, slik som tremor, palpitasjon og hodepine er blitt rapportert, men disse synes å være forbigående og reduseres med regelmessig behandling.

Paradoksall bronkospasme med umiddelbar økning i pipende pust og kortpustethet kan forekomme etter dosering. Paradoksall bronkospasme reagerer på en hurtigvirkende bronkodilatator og bør behandles straks. Aerivio Spiromax skal seponeres umiddelbart, pasienten skal undersøkes og alternativ behandling skal om nødvendig igangsettes.

På grunn av flutikasonpropionatet kan heshet og candidiasis (trøske) i munn og hals, og i sjeldne tilfeller i øsofagus, forekomme hos noen pasienter. Både heshet og candidiasis i munn og hals kan forebygges ved å skylle munnen med vann og deretter spytt ut vannet og/eller pusse tennene etter bruk av legemidlet. Symptomatisk candidiasis i munn og hals kan behandles med topisk behandling med antifungale midler mens behandlingen med Aerivio Spiromax fortsettes.

Pediatrisk populasjon

Aerivio Spiromax er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom i alderen under 18 år (se pkt. 4.2). Mulige systemiske effekter i disse aldersgruppene omfatter Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyresuppresjon og veksthemming hos barn og ungdom (se pkt. 4.4). Barn kan også oppleve angst, søvnforstyrrelser og atferdsforandringer, inkludert hyperaktivitet og irritabilitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Fra kliniske studier finnes det ikke data om overdosering av Aerivio Spiromax. Data om overdosering av begge virkestoffene er imidlertid oppgitt nedenfor:

Salmeterol

Tegn og symptomer på overdose av salmeterol er svimmelhet, økt systolisk blodtrykk, tremor, hodepine og takykardi. Dersom behandlingen med Aerivio Spiromax må seponeres på grunn av overdosering av beta-agonisten i legemidlet, bør annen egnet steroidbehandling vurderes. Dessuten kan hypokalemi forekomme, og nivået av serumkalium bør overvåkes. Kaliumtilskudd bør vurderes.

Flutikasonpropionat

Akutt: Akutt inhalering av flutikasonpropionat, i høyere doser enn anbefalt, kan føre til forbigående binyresuppresjon. Dette krever ikke øyeblikkelig hjelp siden normal binyrefunksjon gjenopprettes i løpet av få dager. Dette kan undersøkes ved å måle plasmakortisol.

Kronisk overdosering: Binyrereserven bør overvåkes og systemisk kortikosteroidbehandling kan være nødvendig. Etter stabilisering bør behandlingen fortsette med inhalasjonssteroider med den anbefalte doseringen. Se pkt. 4.4. «Binyrefunksjon».

Ved både akutt og kronisk overdosering av flutikasonpropionat, bør behandling med Aerivio Spiromax fortsettes med laveste effektive dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika, ATC-kode: R03AK06

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Aerivio Spiromax inneholder salmeterol og flutikasonpropionat som har forskjellige virkningsmekanismer. De respektive virkningsmekanismene for begge virkestoffene er beskrevet nedenfor.

Salmeterol:

Salmeterol er en selektiv, langtidsvirkende (12 timer) β_2 -adrenoseptoragonist med en lang sidekjede, som bindes til exo-setet på reseptoren.

Salmeterol gir lengre bronkodilatasjon (varighet på minst 12 timer) enn anbefalte doser av vanlige korttidsvirkende β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat inhalert i anbefalte doser har en anti-inflammatorisk glukokortikoideffekt i lungene, hvilket fører til reduserte symptomer og færre astmaeksaserbasjoner, med færre bivirkninger enn når kortikosteroid administreres systemisk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studiene som er beskrevet under (GOAL, TORCH og SMART), ble utført med denne samme faste dosekombinasjonen, salmeterolxinafoat og flutikasonpropionat, men studerte et allerede godkjent preparat; de nevnte studiene ble ikke utført med Aerivio Spiromax.

Salmeterol/Flutikasonpropionat - Kliniske studier av astma

I en 12-måneders studie (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) med 3416 voksne og ungdommer med vedvarende astma, ble sikkerhet og effekt av salmeterol/flutikasonpropionat sammenlignet med inhalert kortikosteroid (flutikasonpropionat) alene for å bestemme hvorvidt målene med astmabehandlingen var oppnåelige. Behandlingen ble trappet opp hver 12. uke inntil ***full kontroll* var oppnådd eller høyeste dose av studielegemidlet var nådd. GOAL viste at flere pasienter behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat

oppnådde astmakontroll enn pasienter behandlet kun med kortikosteroid til inhalasjon (ICS), og denne kontrollen ble oppnådd med en lavere kortikosteroiddose.

**God astmakontroll* ble oppnådd raskere med salmeterol/flutikasonpropionat enn med ICS alene. 50 % av pasientene behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat, opplevde første uke med *god kontroll* etter 16 dagers behandling, mot 37 dager hos pasientene behandlet med ICS. I underpopulasjonen astmatikere uten tidligere steroidbehandling, gikk det ved salmeterol/flutikasonpropionat-behandling 16 dager til første uke med *god kontroll*, mot 23 dager ved ICS-behandling.

Samlede studieresultater viste:

Prosentandel pasienter som oppnådde *God kontroll (GK) og **Full kontroll (FK) av sin astma i løpet av 12 måneder				
Behandling før studien	Salmeterol/FP		FP	
	GK	FK	GK	FK
Ingen ICS (kun korttidsvirkende β -agonist (SABA))	78 %	50 %	70 %	40 %
Lav dose ICS (\leq 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Middels dose ICS ($>$ 500 til 1000 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samlede resultater over de 3 behandlingsnivåene	71 %	41 %	59 %	28 %

**God astmakontroll*; 2 eller færre dager med symptomscore over 1 (symptomscore 1 definert som «symptomer i en kort periode i løpet av dagen»), bruk av korttidsvirkende beta-agonist (SABA) på 2 eller færre dager og ved 4 eller færre tilfeller per uke, lik eller større enn 80 % av forventet «peak expiratory flow» (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

**Fullt kontrollert astma; ingen symptomer, ingen bruk av korttidsvirkende beta-agonist (SABA), lungefunksjon lik eller større enn 80 % av forventet «peak expiratory flow» (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

Resultatene av denne studien viser at salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram to ganger daglig kan vurderes som innledende vedlikeholdsbehandling hos pasienter med moderat vedvarende astma, som har stort behov for rask astmakontroll (se pkt. 4.2).

En dobbeltblind, randomisert studie med parallelle grupper og 318 pasienter i alderen \geq 18 år med vedvarende astma, undersøkte sikkerhet og tolerabilitet ved administrering av to inhalasjoner salmeterol/flutikasonpropionat to ganger daglig (dobbel dose) i to uker. Studien viste at dobling av inhalasjonene av hver styrke av salmeterol/flutikasonpropionat i opptil 14 dager, resulterte i svakt økt forekomst av beta-agonist-relaterte bivirkninger (tremor- 1 pasient [1 %] *mot* 0, palpitasjoner- 6 [3 %] *mot* 1 [$<$ 1 %], muskelkramper- 6 [3 %] *mot* 1 [$<$ 1 %]) og en tilsvarende forekomst av bivirkninger relatert til inhalert kortikosteroid (f.eks. oral candidiasis- 6 [6 %] *mot* 16 [8 %], heshet- 2 [2 %] *mot* 4 [2 %]) sammenlignet med én inhalasjon to ganger daglig. Den svake økningen av beta-agonist-relaterte bivirkninger bør tas i betraktning dersom legen vurderer å doble dosen av salmeterol/flutikasonpropionat hos voksne pasienter som trenger ytterligere behandling (i opptil 14 dager) med kortikosteroid til inhalasjon.

Salmeterol/Flutikasonpropionat - Kliniske studier av KOLS

TORCH var en 3-års studie som skulle undersøke effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalasjonspulver 50/500 mikrogram to ganger daglig, salmeterol inhalasjonspulver 50 mikrogram to ganger daglig, flutikasonpropionat (FP) inhalasjonspulver 500 mikrogram to ganger daglig eller placebo, på mortalitet, uansett årsak, hos pasienter med KOLS. KOLS-pasienter med en baseline FEV₁ verdi (før bronkodilatator) $<$ 60 % av predikert normalverdi ble randomisert til dobbeltblind medisinerings. Under studien fikk pasientene vanlig KOLS-behandling med unntak av andre kortikosteroider til inhalasjon, langtidsvirkende bronkodilatatorer og systemisk

kortikosteroidbehandling over lengre tid. Overlevelse ved 3 år ble bestemt for alle pasienter, uavhengig av om behandlingen med studielegemidlet var seponert eller ikke. Det primære endepunktet var reduksjon av mortalitet uansett årsak ved 3 år for salmeterol/flutikasonpropionat *mot* placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 N = 1533
Mortalitet uansett årsak ved 3 år				
Antall dødsfall (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazard ratio <i>mot</i> placebo (CIs) p-verdi	I/R	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
Hazard Ratio flutikasonpropionat/ salmeterol 500/50 <i>mot</i> komponentene (CIs) p-verdi	I/R	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	I/R

1. Ikke-signifikant p-verdi etter justering for 2 interimanalyser av sammenlignet primær effekt fra en log rank-analyse stratifisert for røykestatus

Det var en tendens til bedre overlevelse hos pasienter behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat sammenlignet med placebo i 3 år, men statistisk signifikant nivå ($p \leq 0,05$) ble ikke oppnådd.

Prosentandelen av pasienter som døde av KOLS-relaterte årsaker i løpet av 3 år, var 6,0 % for placebo, 6,1 % for salmeterol, 6,9 % for FP og 4,7 % for salmeterol/flutikasonpropionat.

Gjennomsnittlig antall moderate til alvorlige eksaserbasjoner per år ble signifikant redusert med salmeterol/flutikasonpropionat (FP), sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gjennomsnittlig rate i salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen 0,85 sammenlignet med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette vil si en reduksjon i raten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner på 25 % (95 % KI: 19 % til 31 %; $p < 0,001$) sammenlignet med placebo, 12 % sammenlignet med salmeterol (95 % KI: 5 % til 19 %, $p = 0,002$) og 9 % sammenlignet med FP (95 % KI: 1 % til 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol og FP ga signifikant redusert eksaserbasjonsrate sammenlignet med placebo, henholdsvis 15 % (95 % KI: 7 % til 22 %; $p < 0,001$) og 18 % (95 % KI: 11 % til 24 %; $p < 0,001$).

Helserelatert livskvalitet (*Health Related Quality of Life*), ble ifølge *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) forbedret med alle legemiddelbehandlinger sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig forbedring over tre år for salmeterol/flutikasonpropionat sammenlignet med placebo, var på -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 til -2,1; $p < 0,001$), sammenlignet med salmeterol var den på -2,2 enheter ($p < 0,001$) og sammenlignet med FP var den på -1,2 enheter ($p = 0,017$). En reduksjon på 4 enheter anses som klinisk relevant.

Ved 3 år var estimert sannsynlighet for lungebetennelse rapportert som bivirkning, 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for salmeterol/flutikasonpropionat (Hazard ratio for salmeterol/flutikasonpropionat *mot* placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 til 2,01, $p < 0,001$). Det var ingen økning av dødsfall relatert til lungebetennelse; dødsfall under behandling som ble vurdert som primært forårsaket av lungebetennelse var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for salmeterol/flutikasonpropionat. Det var ingen signifikant forskjell i sannsynlighet for benfraktur (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP og 6,3 % salmeterol/flutikasonpropionat). Hazard ratio for salmeterol/flutikasonpropionat *mot* placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 til 1,72, $p = 0,248$).

Placebo-kontrollerte kliniske studier over 6 og 12 måneder har vist at regelmessig bruk av salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram forbedrer lungefunksjonen og reduserer åndenød og bruk av symptomlindrende legemiddel.

Studiene SCO40043 og SCO100250 var randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, replikatstudier som sammenlignet effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig (dosen er ikke godkjent for behandling av KOLS i EU) med salmeterol 50 mikrogram to ganger daglig på årlig forekomst av middels/alvorlige eksaserbasjoner hos personer med KOLS med FEV₁ mindre enn 50 % predikert og tidligere eksaserbasjoner. Middels/alvorlige eksaserbasjoner ble definert som forverring av symptomer som krevde behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika eller sykehusinnleggelse.

Studiene hadde en 4-ukers innkjøringsperiode hvor alle forsøkspersonene visste de fikk salmeterol/FP 50/250 for å standardisere farmakologisk behandling av KOLS og stabilisere sykdommen før randomisering til blindet studielegemiddel i 52 uker. Forsøkspersonene ble randomisert 1:1 til salmeterol/FP 50/250 (total ITT n = 776) eller salmeterol (total ITT n = 778). Før innkjøringsperioden seponerte forsøkspersonene bruken av andre legemidler mot KOLS, unntatt korttidsvirkende bronkodilatorer. Bruken av samtidige inhalerte langtidsvirkende beta₂-agonister og antikolinerge legemidler, kombinasjonsprodukter med salbutamol/ipratropiumbromid, orale beta₂-agonister og teofyllinpreparater var ikke tillatt i behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tillatt ved akuttbehandling av eksaserbasjoner av KOLS etter spesielle retningslinjer. Forsøkspersonene brukte salbutamol etter behov under studiene.

Resultatet av begge studiene viste at behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 førte til en signifikant lavere årlig forekomst av middels/alvorlige eksaserbasjoner hos personer med KOLS, sammenlignet med salmeterol (SCO40043: henholdsvis 1,06 og 1,53 per forsøksperson per år, forekomstratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 til 0,83, p < 0,001); SCO100250: henholdsvis 1,10 og 1,59 per forsøksperson per år, forekomstratio på 0,70, 95 % KI: 0,58 til 0,83, p < 0,001). Funnene for de sekundære effektmålene (tid til første middels/alvorlige eksaserbasjon) årlig forekomst av eksaserbasjoner som krevde orale kortikosteroider og FEV₁ før første dose om morgenen) var signifikant til fordel for salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram, to ganger daglig i forhold til salmeterol. Bivirkningsprofilene var de samme, bortsett fra høyere forekomst av lungebetennelse og kjente lokale bivirkninger (candidiasis og dysfoni) i gruppen med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig, sammenlignet med salmeterol. Hendelser relatert til lungebetennelse ble rapportert hos 55 (7 %) forsøkspersoner i gruppen med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram to ganger daglig, og 25 (3 %) i salmeterolgruppen. Den økte forekomsten av rapportert lungebetennelse med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram, to ganger daglig, synes å være av samme størrelsesorden som forekomsten som ble rapportert etter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram to ganger daglig i TORCH.

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART var en amerikansk, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, 28-ukers multisenterstudie med parallelle grupper, hvor 13 176 pasienter ble randomisert til salmeterol (50 mikrogram to ganger daglig) og 13 179 pasienter til placebo, i tillegg til pasientens vanlige astmabehandling. Astmapasienter i alderen ≥ 12 år som brukte astmamedisin (men ikke langtidsvirkende beta-agonist (LABA)), ble inkludert i studien. Baseline ICS-bruk ved studiestart ble registrert, men var ikke påkrevet for studien. Det primære endepunktet i SMART var summen av antall respirasjonsrelaterte dødsfall og respirasjonsrelaterte livstruende hendelser.

De viktigste funnene fra SMART: primært endepunkt

Pasientgruppe	Antall hendelser relatert til primært endepunkt/antall pasienter		Relativ risiko (95 % konfidensintervaller)
	salmeterol	placebo	
Alle pasienter	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91, 2,14)
Pasienter som brukte steroider til inhalasjon	23/6127	19/6138	1,21 (0,66, 2,23)
Pasienter som ikke brukte steroider til inhalasjon	27/7049	17/7041	1,60 (0,87, 2,93)
Afroamerikanske pasienter	20/2366	5/2319	4,10 (1,54, 10,90)

(Risiko i fet skrift er statistisk signifikant ved konfidensintervall 95 %.)

De viktigste funnene fra SMART ved bruk av inhalerte steroider ved baseline: sekundære endepunkter

	Antall hendelser relatert til sekundært endepunkt/antall pasienter		Relativ risiko (95 % konfidensintervaller)
	salmeterol	placebo	
Respirasjonsrelaterte dødsfall			
Pasienter som brukte steroider til inhalasjon	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Pasienter som ikke brukte steroider til inhalasjon	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
Summen av astmarelaterede dødsfall eller livstruende hendelser			
Pasienter som brukte steroider til inhalasjon	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
Pasienter som ikke brukte steroider til inhalasjon	21/7049	9/7041	2,39 (1,10, 5,22)
Astmarelaterede dødsfall			
Pasienter som brukte steroider til inhalasjon	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Pasienter som ikke brukte steroider til inhalasjon	9/7049	0/7041	*

(*=kunne ikke beregnes siden det ikke var noen hendelser i placebogruppen. Risiko i fet skrift er statistisk signifikant ved konfidensintervall 95 %. De sekundære endepunktene i tabellen ovenfor nådde statistisk signifikans i hele populasjonen.) De sekundære endepunktene for summen av mortalitet uansett årsak og livstruende hendelser, mortalitet uansett årsak, eller sykehusinnleggelse uansett årsak, nådde ikke statistisk signifikans i hele populasjonen.

Høyeste inspiratorisk strømningshastighet (Peak Inspiratory Flow Rate - PIFR) gjennom Spiromax-enheten

En randomisert, åpen overkrysningsstudie ble utført hos barn og ungdom med astma (i alderen 4-17 år), voksne med astma (i alderen 18-45 år), voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (i alderen eldre enn 55 år) og friske frivillige (i alderen 18-45 år) for å evaluere høyeste inspiratoriske strømningshastighet (Peak Inspiratory Flow Rate - PIFR) og andre relaterte inhalasjonsparametere etter inhalering fra en Spiromax-enhet (inneholdende placebo) sammenlignet med inhalering fra en allerede markedsført flerdose inhalasjonsenhet med tørt pulver (inneholdende placebo). Effekten av optimal opplæring (dvs. puste inn kraftig ved inhalasjon) i inhalasjonsteknikk for inhalator med tørt pulver på inhalasjonshastighet og -volum ble vurdert i disse forsøksgruppene, sammen med en vurdering av mulige forskjeller i inhalasjonssystem i henhold til utstyret som ble brukt.

Dataene fra studien antydte at uavhengig av alder og underliggende sykdomsalvorlighet, var barn, unge og voksne med astma samt pasienter med KOLS i stand til å oppnå inspiratoriske strømningshastigheter gjennom Spiromax-enheten, tilsvarende de som genereres gjennom markedsførte flerdose inhalasjonsenheter med tørt pulver. Gjennomsnittlig PIFR oppnådd av pasienter med astma eller KOLS med optimal opplæring (dvs. puste inn kraftig ved inhalasjon) var over 60 l/min, som tilsvarer en strømningshastighet hvor det er kjent at begge de undersøkte enhetene klarer å levere sammenlignbare mengder med legemiddel til lungene.

Alle forsøkspersonene med astma eller KOLS oppnådde PIFR-verdier større enn 60 l/min etter optimal opplæring. Det er viktig å inhalere kraftig for å sikre optimal dosering.

En strømningshastighet som er større enn 60 l/min, er nødvendig for optimal levering av legemidler til lungene gjennom flerdose Spiromax-inhalatoren med tørt pulver.

For å sikre at pasienter oppnår tilstrekkelig PIFR til å levere den nødvendige dosen, må pasienter få opplæring i bruken av Spiromax-enheten inkludert instruksjon om behovet for en kraftig inhalasjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Aerivio Spiromax er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt av Aerivio Spiromax i denne unge populasjonen er ikke fastslått. Dataene som er presentert under, viser til en lavere dose av den faste dosekombinasjonen som inneholder disse to virkestoffene, en dose og styrke som ikke er tilgjengelig for Aerivio Spiromax. De beskrevne studiene ble utført med et tidligere godkjent preparat med tre ulike styrker; studiene ble ikke utført med Aerivio Spiromax.

I en studie med 158 barn i alderen 6 til 16 år med symptomatisk astma, er kombinasjonen av salmeterol/flutikasonpropionat like effektiv som dobling av flutikasonpropionat-dosen med tanke på symptomkontroll og lungefunksjon. Denne studien var ikke designet for å undersøke effekten på eksaserbasjoner.

I en 12 ukers studie av barn i alderen 4 til 11 år [n=257] som ble behandlet med enten salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 eller 50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat, begge to ganger daglig, erfarte begge behandlingsarmene en 14 % økning i maksimal ekspiratorisk luftstrømhastighet (PEF) i tillegg til forbedringer i symptomscore og bruk av salbutamol til *anfallsbehandling*. Det var ingen ulikheter mellom de to behandlingsarmene. Det var ingen ulikheter i parametere for sikkerhet mellom de to behandlingsarmene.

I en 12 ukers studie av barn i alderen 4 til 11 år [n=203] randomisert i en parallellgruppestudie med vedvarende astma og som var symptomatiske ved inhalasjon av kortikosteroid, var sikkerhet det primære formålet. Barna fikk enten salmeterol/flutikasonpropionat (50/100) eller flutikasonpropionat (100 mikrogram) alene to ganger daglig. To barn som fikk salmeterol/flutikasonpropionat og 5 barn som fikk flutikasonpropionat trakk seg fra studien på grunn av forverret astma. Etter 12 uker hadde ingen av barna i noen av behandlingsarmene unormalt lav 24 timers kortisolutskillelse i urin. Det var ingen andre ulikheter i sikkerhetsprofilen mellom behandlingsarmene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk kan vurderes separat for hver komponent.

Salmeterol

Salmeterol virker lokalt i lungene, og plasmanivået gir derfor ingen indikasjon på terapeutisk effekt. Dessuten finnes det bare begrensede farmakokinetiske data for salmeterol siden det er teknisk vanskelig å måle virkestoffet i plasma. Årsaken er de lave plasmakonsentrasjonene (omtrent 200 pikogram/ml eller mindre) etter inhalasjon av terapeutiske doser.

Flutikasonpropionat

Den absolutte biotilgjengeligheten til en enkeltdose inhalert flutikasonpropionat hos friske personer, varierer mellom omtrent 5 og 11 % av den nominelle dosen, avhengig av inhalasjonsenheten som brukes. Hos pasienter med astma eller KOLS er det observert en mindre grad av systemisk eksponering for inhalert flutikasonpropionat.

Absorpsjon

Systemisk absorpsjon skjer hovedsakelig i lungene og er innledningsvis rask, deretter langvarig. Det kan hende at noe av dosen svelges, men det bidrar minimalt til systemisk eksponering på grunn av lav vannløselighet og pre-systemisk metabolisering, noe som resulterer i en peroral biotilgjengelighet på under 1 %. Systemisk eksponering øker lineært med økt inhalert dose.

Distribusjon

Disponeringen av flutikasonpropionat er karakterisert ved høy plasmaclearance (1150 ml/min), stort distribusjonsvolum ved steady-state (omtrent 300 l) og en terminal halveringstid på omtrent 8 timer. Plasmaproteinbindingen er 91 %.

Biotransformasjon

Clearance av flutikasonpropionat fra systemisk sirkulasjon er svært rask. Den viktigste metabolismemekanismen er metabolisering til en inaktiv karboksylsyremetabolitt, via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Det er dessuten funnet andre uidentifiserte metabolitter i faeces.

Eliminasjon

Nyreclearance av flutikasonpropionat er minimal. Mindre enn 5 % av dosen utskilles i urin, hovedsakelig som metabolitter. Det meste av dosen utskilles i feces som metabolitter og uendret legemiddel.

Pediatrik populasjon

Aerivio Spiromax er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt av Aerivio Spiromax i denne unge populasjonen er ikke fastslått. Dataene som er presentert under, viser til en lavere dose av den faste dosekombinasjonen som inneholder disse to virkestoffene, en dose og styrke som ikke er tilgjengelig for Aerivio Spiromax.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse fra 9 kontrollerte kliniske studier av 350 pasienter med astma i alderen 4 til 77 år (174 pasienter 4 til 11 år), ble det sett en høyere systemisk eksponering av flutikasonpropionat etter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalasjonspulver 50/100, sammenlignet med flutikasonpropionat inhalasjonspulver.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De eneste sikkerhetsbekymringene for bruk hos mennesker har sin bakgrunn i dyrestudier med salmeterol og flutikasonpropionat gitt separat, der bivirkningene var relatert til forsterkede farmakologiske virkninger.

I reproduksjonsstudier med dyr er det vist at glukokortikosteroider kan medføre misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser). Resultatene fra disse dyrestudiene synes imidlertid ikke å være relevante for bruk av anbefalte doser hos mennesker. Dyrestudier med salmeterol har kun vist embryoføtal toksisitet ved høy eksponering. Etter samtidig administrering ble det observert økt forekomst av transposisjon av navlestrengarterie og ufullstendig ossifikasjon av bakhodebenet hos rotter etter doser man vet kan medføre glukokortikoidinduserte misdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning av foliepakningen: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold munnstykkedekelet lukket etter fjerning av foliepakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalatoren er hvit med et delvis gjennomsiktig gult deksel til munnstykket. De delene av inhalatoren som kommer i kontakt med legemiddel/slimhinner, er laget av akrylnitril-butadien-styren (ABS), polyetylen (PE) og polypropylen (PP). Hver inhalator inneholder 60 doser og er pakket i folie.

Pakningsstørrelser på 1 eller 3 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 august 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalasjonspulver
salmeterol/flutikasonpropionat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tilmålte dose inneholder 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hver leverte dose (dosen fra munnstykket) inneholder 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram flutikasonpropionat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver

1 inhalator med 60 doser.

3 inhalatorer, hver med 60 doser.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget nøye før bruk.

Bruk til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Brukes som anvist av legen din.

Frontpanel: Skal ikke brukes av barn og ungdom.

Sidepanel: Kun til bruk hos voksne i alderen 18 år og eldre.

Skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

8. UTLØPSDATO

EXP:

Brukes innen 3 måneder etter at foliepakningen er fjernet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Hold munnstykkedekelet lukket etter fjerning av foliepakningen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aerivio Spiromax 50 mikrog/500 mikrog

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalasjonspulver

salmeterol/flutikasonpropionat

Til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Inneholder 1 inhalator

6. ANNET

Hold munnstykkedekselet lukket. Brukes innen 3 måneder etter fjerning fra foliepakningen.

Teva B.V.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INHALATOR

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram
Inhalasjonspulver

salmeterol/flutikasonpropionat

Til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget nøye før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 doser

6. ANNET

Kun for voksne.

Inneholder laktose.

Start:

Teva B.V.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalasjonspulver salmeterol/flutikasonpropionat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi deg videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aerivio Spiromax er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aerivio Spiromax
3. Hvordan du bruker Aerivio Spiromax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aerivio Spiromax
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aerivio Spiromax er og hva det brukes mot

Aerivio Spiromax inneholder to legemidler, salmeterol og flutikasonpropionat:

- Salmeterol er en langtidsvirkende bronkodilator. Bronkodilatorer hjelper med å holde luftveiene i lungene åpne. Dette gjør det lettere å få luft inn og ut. Effekten varer i minst 12 timer.
- Flutikasonpropionat er et kortikosteroid som reduserer hevelse og irritasjon i lungene.

Legen din har foreskrevet dette legemidlet til behandling av enten

- Alvorlig astma, for å forebygge anfall av kortpustethet og pipende pust, eller
- Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), for å redusere antall oppblussinger av symptomer.

Du må bruke Aerivio Spiromax hver dag som anvist av legen din. Dette vil sørge for at legemidlet virker på riktig måte for å kontrollere din astma eller KOLS.

Aerivio Spiromax bidrar til å stoppe kortpustethet og pipende pust før det inntreffer. Aerivio Spiromax skal imidlertid ikke brukes til å lindre et anfall av kortpustethet eller pipende pust. Hvis dette forekommer, må du bruke en inhalator med korttidsvirkende «anfallsmedisin» («redning»), slik som salbutamol. Du skal alltid ha inhalatoren med «anfallsmedisin» med deg.

Aerivio Spiromax skal kun brukes til å behandle alvorlig astma hos voksne i alderen 18 år og eldre og voksne med KOLS.

2. Hva du må vite før du bruker Aerivio Spiromax

Bruk ikke Aerivio Spiromax:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor salmeterol, flutikasonpropionat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Aerivio Spiromax dersom du har:

- Hjertesykdom, inkludert uregelmessig eller rask hjerterytme
- Overaktiv skjoldbruskkjertel
- Høyt blodtrykk
- Diabetes mellitus (Aerivio Spiromax kan øke blodsukkeret ditt)
- Lavt kaliuminnhold i blodet
- Tuberkulose (TB) nå eller har hatt tidligere, eller har andre lungeinfeksjoner

Kontakt legen din hvis du opplever tåkesyn eller andre synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

Dette legemidlet bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Aerivio Spiromax

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer andre legemidler for astma eller andre reseptfrie legemidler. Aerivio Spiromax kan være uegnet sammen med visse andre legemidler.

Rådfør deg med lege dersom du bruker følgende legemidler, før du begynner å bruke Aerivio Spiromax:

- Beta-blokkere (slik som atenolol, propranolol og sotalol). Beta-blokkere brukes vanligvis ved for høyt blodtrykk eller hjertelidelser som angina.
- Legemidler til behandling av infeksjoner (slik som ritonavir, ketokonazol, itrakonazol og erytromycin). Noen av disse legemidlene kan øke mengden av salmeterol eller flutikasonpropionat i kroppen din. Dette kan øke risikoen for bivirkninger med Aerivio Spiromax, inkludert uregelmessig hjerterytme, eller gjøre bivirkningene verre.
- Kortikosteroider (via munnen eller via injeksjon). Nylig bruk av disse legemidlene kan øke risikoen for at Aerivio Spiromax påvirker binyrene dine.
- Diuretika, også kjent som vandrivende, brukt til å behandle høyt blodtrykk.
- Andre bronkodilatorer (slik som salbutamol).
- Xantiner, slik som aminofyllin og teofyllin. Disse brukes ofte til å behandle astma.

Enkelte legemidler kan øke effekten av Aerivio Spiromax og legen din kan vurdere at det er nødvendig med tett oppfølging hvis du tar denne type legemidler (inkludert enkelte legemidler mot HIV: ritonavir, kobicistat).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om dette legemidlet kan gå over i morsmelk. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Aerivio Spiromax vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Aerivio Spiromax inneholder laktose

Laktose er en sukkertype som finnes i melk. Laktose inneholder små mengder med melkeproteiner som kan forårsake allergiske reaksjoner. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse eller allergi overfor laktose, andre sukkertyper eller melk, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aerivio Spiromax

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Bruk Aerivio Spiromax hver dag til legen din ber deg om å stoppe. Ikke ta mer enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.
- Ikke avbryt behandlingen med Aerivio Spiromax eller reduser dosen av Aerivio Spiromax uten å rådføre deg med legen din først.
- Aerivio Spiromax skal inhaleres via munnen ned i lungene.

Den anbefalte dosen er:

Alvorlig astma hos voksne i alderen 18 år og eldre

Én inhalasjon to ganger daglig

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Én inhalasjon to ganger daglig

Dersom du bruker Aerivio Spiromax for astma, vil legen din kontrollere symptomene dine regelmessig.

Legen din vil hjelpe deg med å håndtere astmaen din og vil justere dosen av dette legemidlet til den laveste mulige dosen som gir astmakontroll. Dersom legen din mener at du trenger en lavere dose enn det som er tilgjengelig med Aerivio Spiromax, vil legen foreskrive en alternativ inhalator som inneholder de samme virkestoffene som Aerivio Spiromax, men med en lavere dose med kortikosteroid. Du må imidlertid ikke endre antallet inhalasjoner som legen har foreskrevet uten å rådføre deg med legen først.

Dersom astmaen eller pusten din blir verre, må du informere legen din omgående. Dersom pusten din blir mer pipete, brystet føles tett oftere eller du må bruke mer av den korttidsvirkende «anfallsmedisinen» din, kan det hende tilstanden din er forverret og du kan bli alvorlig syk. Du skal fortsette å ta Aerivio Spiromax, men ikke øke antallet inhalasjoner som du tar. Oppsøk legen din omgående da det kan hende du trenger ytterligere behandling.

Bruksanvisning

Opplæring

Lege, sykepleier eller apoteket skal gi deg opplæring i hvordan du skal bruke inhalatoren din, inklusive hvordan du effektivt tar en dose. Denne opplæringen er viktig for å sikre at du får den dosen du skal ha. Dersom du ikke har fått denne opplæringen, spør lege, sykepleier eller apotek om å vise deg hvordan du skal bruke inhalatoren din riktig, før du bruker den for første gang.

Legen din, sykepleier eller farmasøyt bør også fra tid til annen kontrollere hvordan du bruker Spiromax-enheten for å sikre at du bruker den riktig og som forskrevet. Dersom du ikke bruker Aerivio Spiromax riktig og/eller dersom du ikke puster **kraftig** nok, kan det bety at du ikke får nok medisin ned i lungene dine. Dersom du ikke får nok medisin ned i lungene dine, vil det ikke hjelpe på din astma eller KOLS slik som det burde.

Klargjøre Aerivio Spiromax

Før du bruker Aerivio Spiromax **for første gang**, må du klargjøre den for bruk på følgende måte:

- Sjekk doseindikatoren for å se om det er 60 inhalasjoner i inhalatoren.
- Skriv datoen du åpnet foliepakningen på inhalatorens etikett.
- Du trenger ikke riste inhalatoren før du bruker den.

Hvordan du skal inhalere

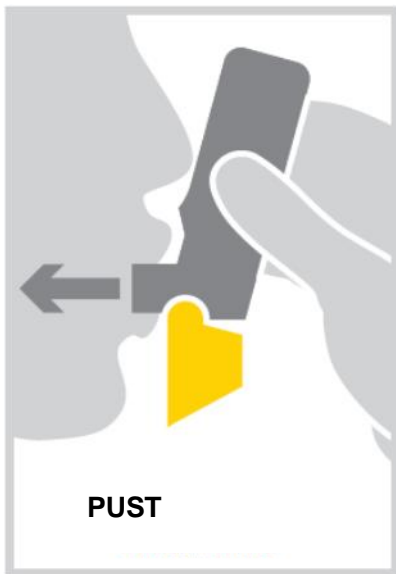
1. **Hold inhalatoren din** med det delvis gjennomsiktige gule munnstykkedekselet nederst. Du trenger ikke å riste inhalatoren.



2. Åpne munnstykke dekselet ved å brette det ned til du hører et høyt klikk. Inhalatoren din er nå klar til bruk.



3. Pust forsiktig ut (så langt det er behagelig). Ikke pust ut gjennom inhalatoren.
4. Plassér munnstykket mellom tennene. Ikke bit i munnstykket. Lukk leppene rundt munnstykket. Pass på at du ikke blokkerer luftventilen.
Pust inn gjennom munnen så dypt og kraftig som du klarer.
Legg merke til at det er viktig at du puster **kraftig** inn.



5. Hold pusten i 10 sekunder eller så lenge du klarer.
6. Fjern inhalatoren fra munnen. Det kan hende du kjenner en smak når du inhalerer.
7. **Pust deretter forsiktig ut** (ikke pust ut gjennom inhalatoren). **Lukk munnstykkedekselet.**



Etterpå skyller du munnen din med vann og spytter det ut, og/eller pusser tennene. Dette kan hjelpe med å forhindre troske i munnen din og/eller heshet.

Ikke prøv å demontere inhalatoren, og ikke fjern eller vri av munnstykkedekselet. Munnstykkedekselet sitter fast på inhalatoren og skal ikke tas av. Ikke bruk inhalatoren hvis den er skadet eller hvis munnstykket har løsnet fra inhalatoren. Ikke åpne og lukk munnstykkedekselet med mindre du skal til å bruke inhalatoren din.

Hvis du åpner og lukker munnstykkedekselet uten å inhalere, vil dosen oppbevares trygt inni inhalatoren, klar til neste inhalering. Det er umulig å utilsiktet ta ekstra medisin eller en dobbel dose i én inhalasjon.

Hold munnstykkedekselet lukket til enhver tid med mindre du skal til å bruke inhalatoren.

Rengjøre inhalatoren

Hold inhalatoren din tørr og ren.

Ved behov kan du tørke av inhalatorens munnstykke etter bruk med en tørr klut eller tørkepapir.

Når du skal begynne å bruke en ny Aerivio Spiromax

- Doseindikatoren på baksiden av inhalatoren angir hvor mange doser (inhalasjoner) du har igjen i inhalatoren, og begynner på 60 inhalasjoner når den er full.



- Doseindikatoren viser antallet inhalasjoner du har igjen kun i partall.
- For inhalasjoner fra 20 og nedover til «8», «6», «4», «2» vises tallene i rødt på en hvit bakgrunn. Når tallene blir røde i vinduet bør du oppsøke lege og få en ny inhalator.

Merk:

- Munnstykket vil fortsatt «klikke» selv når inhalatoren er tom. Dersom du åpner og lukker munnstykkedekselet uten å inhalere, vil doseindikatoren fortsatt registrere det som en nedtelling.

Dersom du tar for mye av Aerivio Spiromax

Det er viktig at du bruker inhalatoren slik du har fått beskjed om. Dersom du ved et uhell tar flere doser enn anbefalt, rådfør deg med lege eller apotek. Det kan hende du merker at hjertet ditt slår raskere enn normalt og at du føler deg skjelve. Det kan også hende du blir svimmel, får hodepine, muskelsvakhet og verkende ledd.

Dersom du har brukt for mange doser med Aerivio Spiromax over lengre tid, skal du rådføre deg med lege eller apotek. Dette er fordi for mye bruk av Aerivio Spiromax kan redusere mengden av steroidhormoner som produseres i binyrene dine.

Dersom du har glemt å ta Aerivio Spiromax

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Bare ta den neste dosen din til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Aerivio Spiromax

Det er veldig viktig at du tar Aerivio Spiromax hver dag som anvist. **Fortsett å ta det til legen din ber deg om å stoppe. Du må ikke plutselig stoppe eller redusere dosen din med Aerivio Spiromax.** Dette kan gjøre pusten din verre.

I tillegg, hvis du plutselig stopper å ta Aerivio Spiromax eller reduserer dosen din med Aerivio Spiromax kan dette (svært sjeldent) føre til problemer med binyrene (binyreinsuffisiens) noe som enkelte ganger forårsaker bivirkninger.

Disse bivirkningene kan inkludere følgende:

- Magesmerter
- Tretthet og tap av appetitt, kvalmefølelse
- Oppkast og diaré
- Vekttap
- Hodepine eller dødsighet

- Lave nivåer av sukker i blodet
- Lavt blodtrykk og krampeanfoll

Når kroppen er under stress som f.eks. feber, traume (for eksempel en ulykke eller skade), infeksjon eller kirurgi, kan binyreinsuffisiensen bli verre, og du kan oppleve noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. For å forhindre disse symptomene kan det hende legen foreskriver ekstra kortikosteroider i tablettform (f.eks. prednisolon).

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. For å redusere sjansen for bivirkninger vil legen din foreskrive den laveste dosen av denne kombinasjonen av medikamenter for å kontrollere din astma eller KOLS.

Allergiske reaksjoner: Du kan oppleve at pusten din plutselig blir verre umiddelbart etter at du har brukt Aerivio Spiromax. Du kan ha svært pipende pust og hoste eller være andpusten. Du kan også merke kløe, et utslett (elveblest) og hevelser (vanligvis i ansikt, lepper, tunge eller hals), eller du kan plutselig merke at hjertet slår svært raskt eller at du føler deg svimmel og ør (som kan føre til kollaps eller tap av bevissthet). **Dersom du får noen av disse virkningene eller de inntreffer rett etter at du har brukt Aerivio Spiromax, må du slutte å ta Aerivio Spiromax og informere legen din omgående.** Allergiske reaksjoner fra Aerivio Spiromax er mindre vanlige (de kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Andre bivirkninger er listet nedenfor:

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- Hodepine - dette blir vanligvis bedre ettersom behandlingen fortsetter.
- Økt antall forkjølelser er rapportert hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Trøske (såre, krengule, hovne flekker) i munnen og halsen. Også sår tunge og hes stemme og halsirritasjon. Å skylle munnen din med vann og spytt det ut og/eller pusse tennene etter hver gang du tar en dose med legemiddel kan hjelpe. Legen din kan foreskrive et legemiddel mot sopp for å behandle trøsken.
- Verkende, hovne ledd og muskelsmerter.
- Muskelkramper.

Følgende bivirkninger er også rapportert hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS):

- Lungebetennelse og bronkitt (lungeinfeksjon). Snakk med legen din hvis du merker noen av de følgende symptomer mens du bruker Aerivio Spiromax ettersom de kan være symptomer på en lungeinfeksjon: feber eller frysninger; økt slimdannelse, endringer i fargen på slimet; økt hosting eller økte pustevansker.
- Blåmerker og brudd.
- Bihulebetennelse (sinusitt, en trykkende eller tilstoppet følelse i nesene, kinnene og bak øynene, noen ganger med en bankende verking).
- En reduksjon av mengden med kalium i blodet (du kan få ujevn hjerterytme, muskelsvakhet, krampe).

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Økt mengde med sukker (glukose) i blodet (hyperglykemi). Dersom du har diabetes, kan det være nødvendig med hyppigere blodsuktermålinger og muligens en justering av din vanlige diabetesbehandling.
- Grå stær (katarakt - en blakking av linsen i øyet).
- Svært rask hjerterytme (takykardi).
- Føle seg skjelve (tremor) og rask eller ujevn hjerterytme (palpitasjoner) - dette er vanligvis ufarlig og avtar ettersom behandlingen fortsetter.

- Brystsmerter.
- Føle seg bekymret (selv om denne effekten forekommer hovedsakelig hos barn når de er foreskrevet denne kombinasjonen av legemidler, men i en lavere styrke).
- Søvnforstyrrelser.
- Allergiutslett.

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- **Pustevansker eller pipende pust som blir verre rett etter bruk av Aerivio Spiromax.** Dersom dette skjer, skal du **slutte å bruke Aerivio Spiromax-inhalatoren din**. Bruk den korttidsvirkende inhalatoren din med «anfallsmedisin» for å bedre pusten din og **informér legen din omgående**.
- Aerivio Spiromax kan påvirke den normale produksjonen av steroidhormoner i kroppen, særlig hvis du har tatt høye doser over lang tid. Effekter inkluderer:
 - Langsommere vekst hos barn og ungdom
 - Benskjørhet
 - Grønn stær
 - Vektøkning
 - Avrundet (måneformet) ansikt (Cushings syndrom)

Legen din vil undersøke deg regelmessig for noen av disse bivirkningene, og sørge for at du tar den laveste dosen av denne kombinasjonen av legemidler for å kontrollere din astma.

- Atferdsendringer, som for eksempel å være usedvanlig aktiv og irritabel (selv om disse effektene forekommer hovedsakelig hos barn når de er foreskrevet denne kombinasjonen av legemidler, men i en lavere styrke).
- Ujevn eller uregelmessig hjerterytme eller ekstra hjerteslag (arytmier). Informer legen din, men ikke avbryt behandlingen med Aerivio Spiromax med mindre legen din ber deg gjøre det.
- En soppinfeksjon i spiserøret (øsofagus) som kan gjøre det vanskelig å svelge.

Frekvens ikke kjent, men kan også forekomme:

- Depresjon eller aggresjon (selv om disse effektene forekommer hovedsakelig hos barn når de er foreskrevet denne kombinasjonen av legemidler, men i en lavere styrke).
- Tåkesyn.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aerivio Spiromax

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten til inhalatoren etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C. **Hold munnstykkedekelet lukket etter fjerning av foliepakningen.**
- **Bruk innen 3 måneder etter at fjernet fra foliepakningen.** Bruk etiketten på inhalatoren for å skrive ned åpningsdato av folieposen.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aerivio Spiromax

- Virkestoffer er salmeterol og flutikasonpropionat. Hver tilmålte dose inneholder 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 500 mikrogram flutikasonpropionat. Hver leverte dose (dosen fra munnstykket) inneholder 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 465 mikrogram flutikasonpropionat.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se avsnitt 2 under «Aerivio Spiromax inneholder laktose»).

Hvordan Aerivio Spiromax ser ut og innholdet i pakningen

Aerivio Spiromax er et inhalasjonspulver.

Hver Aerivio Spiromax inhalator inneholder 60 inhalasjoner og har hvit hoveddel med et delvis gjennomsiktig gult munnstykkedeksel.

Pakninger med 1 eller 3 inhalatorer. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Ceská 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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Tel: +372 661 0801
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

Frankrike
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

Irland
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 Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert måned ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>