

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje uppmätt dos innehåller 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Varje avgiven dos (dos som lämnar munstycket) innehåller 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 465 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje dos innehåller cirka 10 milligram laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver

Vitt pulver.

Vit inhalator med halvgenomskinligt gult lock för munstycket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aerivio Spiromax är avsett för användning till vuxna i åldern 18 år och äldre.

Astma

Aerivio Spiromax är endast avsett för regelbunden behandling av patienter med svår astma när det är lämpligt att använda en kombinationsprodukt (inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist):

- patienter som inte uppnår adekvat kontroll med en kombinationsprodukt med lägre styrka av inhalationssteroid
- eller
- patienter som redan uppnår kontroll med en hög dos inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Aerivio Spiromax är avsett för behandling av symtom hos patienter med KOL som har FEV₁ <60 % av förväntat normalvärde (före bronkvidgare), upprepade exacerbationer i anamnesen och betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkvidgare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Aerivio Spiromax är endast avsett för vuxna från 18 års ålder.

Aerivio Spiromax är inte avsett för användning till barn i åldern 12 år eller yngre eller till ungdomar mellan 13 och 17 år.

Dosering

Administreringssätt: för inhalation

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att använda Aerivio Spiromax dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienterna ska regelbundet kontrolleras av läkare så att de får en inhalator med optimal styrka av salmeterol/flutikasonpropionat. Doseringen ska endast ändras efter ordination av läkare. **Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås.** Aerivio Spiromax är inte tillgängligt på marknaden med lägre styrka än 50/500 mikrogram. När det är lämpligt att titrera ned till en lägre styrka som inte kan erhållas med Aerivio Spiromax, krävs ett byte till en alternativ fast doskombination av salmeterol och flutikasonpropionat med en lägre dos av inhalationssteroiden.

Patienter ska ordinerats en inhalator som innehåller en styrka av salmeterol/flutikasonpropionat som ger lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Behandling med Aerivio Spiromax är enbart avsett för patienter med svår astma. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, ska lämplig dos av β_2 -agonist och/eller inhalationssteroid ordinerats.

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna i åldern 18 år och äldre.

En inhalation (50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat) två gånger dagligen.

När väl symptomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till en alternativ fast doskombination av salmeterol och flutikasonpropionat med en lägre dos av inhalationssteroiden, och slutligen till enbart en inhalationssteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Använt som initial underhållsbehandling har ingen tydlig fördel visats jämfört med enbart inhalerat flutikasonpropionat om inte minst ett av de två av kriterierna vad gäller svårighetsgrad är uppfyllda. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter.

Aerivio Spiromax är endast avsett för behandling av patienter med svår astma. Det ska inte användas för behandling av patienter med mild eller måttlig astma eller vid initiering av behandling för patienter med svår astma om inte behovet av en så hög dos av inhalationssteroid tillsammans med en långverkande β_2 -agonist redan har fastställts.

Aerivio Spiromax är inte avsett för behandling av astma hos patienter som behöver en fast doskombination av salmeterol och flutikasonpropionat för första gången. Behandlingen ska inledas med en fast doskombination innehållande en lägre dos av inhalationssteroid och därefter ska dosen av inhalationssteroid titreras upp till dess att astmakontroll uppnås. När astmakontroll har uppnåtts ska patienterna gå på regelbundna kontroller och dosen av inhalationssteroid ska titreras ned till en dos vid vilken bibehållen kontroll över sjukdomen kvarstår.

Det rekommenderas att en lämplig dos inhalationssteroid fastställs innan någon fast doskombination används till patienter med svår astma.

Pediatrik population

Aerivio Spiromax rekommenderas inte för användning till barn i åldern 12 år eller yngre eller till ungdomar mellan 13 och 17 år. Säkerhet och effekt för Aerivio Spiromax för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

KOL

En inhalation (50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat) två gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion.

Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Administreringsätt/bruksanvisning

Spiromax inhalatorn är en andningsaktiverad inhalator som drivs av inandningsflödet, vilket innebär att de aktiva substanserna tillförs till luftvägarna när patienten inhalerar genom munstycket. Patienter med svår astma och KOL visades kunna generera tillräckligt inandningsflöde vid kraftig inandning för att Spiromax skulle avge den terapeutiska dosen till lungorna (se även avsnitt 5.1 – sista fem styckena).

Nödvändig utbildning

För att uppnå en effektiv behandling måste Aerivio Spiromax användas på rätt sätt. Patienterna ska därför uppmanas att noga läsa bipacksedeln och följa den bruksanvisning som lämnas i denna. Förskrivande hälso- och sjukvårdspersonal ska ge alla patienter utbildning i hur Aerivio Spiromax används. Detta för att säkerställa att de förstår hur de ska använda inhalatorn på rätt sätt och vikten av att andas in kraftigt vid inhalation för att få erforderlig dos. Det är viktigt att andas in kraftigt för att erhålla optimal dos.

Användningen av Aerivio Spiromax följer tre enkla steg: öppna, andas och stäng, vilka beskrivs nedan.

Öppna: Håll Spiromax-inhalatorn med munstyckets lock nedåt och öppna munstyckets lock genom att fälla ned det tills ett klick talar om att det är helt öppet.

Andas: Andas ut långsamt (så mycket som känns bekvämt). Andas inte ut genom inhalatorn. Placera munstycket mellan tänderna och slut läpparna om munstycket. Bit inte i inhalatorns munstycke. Andas in **kraftigt** och djupt genom munstycket. Ta bort Spiromax-inhalatorn från munnen och håll andan i 10 sekunder eller så länge som det känns bekvämt.

Stäng: Andas ut långsamt och stäng munstyckets lock.

Patienterna får aldrig blockera luftintagen eller andas ut genom Spiromax-inhalatorn när de förbereder steget ”Andas”. Inhalatorn behöver inte skakas före användning.

Patienterna ska även uppmanas att skölja munnen med vatten som sedan spottas ut och/eller borsta tänderna efter inhalation (se avsnitt 4.4).

På grund av hjälpämnet laktos kan en smak upplevas vid användning av Aerivio Spiromax.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Aerivio Spiromax är endast avsett för användning till patienter med svår astma. Det är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande inhalator tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med Aerivio Spiromax ska inte påbörjas under en exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Aerivio Spiromax. Patienter ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Aerivio Spiromax.

Ökat behov av användning av symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad astmakontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos inhalationssteroid bör övervägas.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen med inhalationssteroiden, vilket kräver byte till en alternativ fast doskombination av salmeterol och flutikasonpropionat med en lägre dos av inhalationssteroid. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta dosen av inhalationssteroid ska användas.

KOL

För KOL-patienter med exacerbationer är behandling med systemiska kortikosteroider vanligtvis indicerat, varför patienter bör instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Aerivio Spiromax.

Utsättning av behandlingen

Behandling med Aerivio Spiromax ska inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Försiktighet vid vissa sjukdomar

Aerivio Spiromax ska ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

I sällsynta fall kan Aerivio Spiromax orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid höga terapeutiska doser. Aerivio Spiromax ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter predisponerade för låga serumnivåer av kalium. I mycket sällsynta fall har förhöjda blodglukosnivåer rapporterats (se avsnitt 4.8) och detta ska beaktas vid förskrivning till patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökad väsende andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Aerivio Spiromax ska då omedelbart sättas ut. Patienten ska bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

Beta-2-adrenoreceptoragonister

De farmakologiska effekterna av behandling med β_2 -agonister, såsom tremor, palpitationer och huvudvärk, har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Systemiska effekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla inhalationssteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrik population nedan för information om de systemiska effekterna av inhalationssteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och**

att dosen av inhalationssteroid minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astman uppnås.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Binjurefunktion

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av peroral kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarkfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Interaktioner med andra läkemedel

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Luftvägsinfektioner

I TORCH-studien förelåg en ökad rapportering av nedre luftvägsinfektioner (särskilt pneumoni och bronkit) hos patienter med KOL som fick salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två gånger dagligen jämfört med placebo, liksom i studierna SCO40043 och SCO100250, som jämförde en lägre dos av salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen (en icke godkänd dos för behandling av KOL) med enbart salmeterol 50 mikrogram två gånger dagligen (se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1). En liknande incidens av pneumoni i gruppen som fick salmeterol/flutikasonpropionat sågs i alla studier. Den största risken att utveckla pneumoni oavsett behandling i TORCH hade äldre patienter, patienter med ett lägre BMI (<25 kg/m²) och patienter med mycket svår sjukdom (FEV₁ < 30 % av beräknat normalvärde). Läkaren bör vara observant på eventuell utveckling av pneumoni och andra nedre luftvägsinfektioner hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på dessa infektioner och exacerbationer ofta sammanfaller. Om en patient med svår KOL haft pneumoni bör behandlande läkare göra en ny bedömning av behandlingen med Aerivio Spiromax .

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökad incidens av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalationssteroider. Det finns viss evidens för att risken för pneumoni ökar med ökande steroiddos men detta har inte kunnat visas definitivt i alla studier.

Det finns ingen definitiv klinisk evidens för några skillnader inom läkemedelsklassen inhalationssteroider vad avser pneumoniriskens magnitud.

Läkare ska vara uppmärksamma på en möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar med symtom på KOL-exacerbationer. Om en patient med svår KOL har fått pneumoni ska behandlingen med Aerivio Spiromax omprövas.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och svår KOL.

Etniska populationer

Data från en stor klinisk prövning (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) antydde att risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar eller mortalitet ökade hos afroamerikaner, när salmeterol används jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Det är inte känt om detta beror på farmakogenetiska orsaker eller andra faktorer. Patienter av svart afrikansk eller afrokaribisk härkomst ska därför uppmanas att fortsätta behandlingen, men söka läkare om astmasymtomen kvarstår okontrollerade eller förvärras under behandling med Aerivio Spiromax.

Pediatrik population

Aerivio Spiromax är inte avsett för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder (se avsnitt 4.2). Det bör dock noteras att barn och ungdomar under 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med inhalationssteroider rekommenderas. Dosen av inhalationssteroid bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astman

Orala infektioner

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidiasis (torsk) i munnen och halsen och, i sällsynta fall i matstrupen, förekomma hos vissa patienter. Både heshet och incidensen av candidiasis i mun och hals kan minskas om munnen sköljs med vatten som spottas ut och/eller tänderna borstas efter användning av läkemedlet. Symtomatisk candidiasis i mun och hals kan behandlas med topikala antimykotika samtidigt som behandlingen med Aerivio Spiromax fortgår.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med svår laktosintolerans ska använda detta läkemedel med försiktighet och de med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpsämnet laktos kan innehålla små mängder mjölkprotein som kan framkalla allergiska reaktioner hos personer med svår överkänslighet eller allergi mot mjölkprotein.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Betaadrenerga blockerare kan både försvaga eller motverka effekten av salmeterol. Både icke-selektiva och selektiva β -blockerare ska undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -agonist-behandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Samtidig användning av andra läkemedel som innehåller β -adrenergika kan ha en potentiellt additiv effekt.

Salmeterol

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 milligram peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalveringstiden för salmeterol eller gav ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska effekter av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex.: itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Måttliga CYP 3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i exponering för salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon allvarlig biverkan

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom P450 3A4-hämmande läkemedel) 100 mg 2 gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol, ökade expositionen med 150 % efter en singeldos inhalerat flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itraconazol och måttliga CYP3A-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska expositionen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Försiktighet bör därför iaktas och långtidsbehandling med denna typ av läkemedel bör om möjligt undvikas.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 till 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet av salmeterol och flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 -adrenoreceptoragonister och glukokortikoider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Aerivio Spiromax då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat eftersträvas samtidigt som risken med ett försämrat astmatillstånd måste beaktas.

Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat, och deras metaboliter, utsöndras i mjölk hos digivande råttor.

En risk för det ammande nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Aerivio Spiromax efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data från människa. Djurstudier har emellertid inte visat några effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aerivio Spiromax har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom Aerivio Spiromax innehåller salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och samma svårighetsgrad av biverkningar förväntas som finns rapporterade för respektive aktiv substans. Samtidig administrering av de två aktiva substanserna har inte bidragit till ytterligare förekomst av biverkningar.

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni (hos KOL-patienter)	Vanliga ^{1,3,5}
	Bronkit	Vanliga ^{1,3}
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Kutana överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)	Sällsynta
	Andningssymtom (dyspné)	Mindre vanliga
	Andningssymtom (bronkospasm)	Sällsynta
	Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock	Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vanliga ³
	Förhöjda blodglukosnivåer	Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro	Mindre vanliga
	Sömnsvårigheter	Mindre vanliga
	Beteendestörningar, inkluderande psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga ¹
	Tremor	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom	Sällsynta ⁴
	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
	Hjärtarytmier (inkluderande supraventrikulär takykardi och extrasystolier).	Sällsynta
	Förmaksflimmer	Mindre vanliga
	Kärlkramp	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit	Mycket vanliga ^{2,3}
	Halsirritation	Vanliga
	Heshet/dysfoni	Vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Sinuset	Vanliga ^{1,3}
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1,3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muselkramper	Vanliga
	Traumatiska frakturer	Vanliga ^{1,3}
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga

1. Även rapporterad som vanlig för placebo.
2. Även rapporterad som mycket vanlig för placebo.
3. Rapporterad under en 3-årsperiod i en studie på KOL.
4. Se avsnitt 4.4.
5. Se avsnitt 5.1.

Beskrivning av utvalda biverkningar

De farmakologiska effekterna av behandling med β_2 -agonister, såsom tremor, palpitationer och huvudvärk, har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med en ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Aerivio Spiromax ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidiasis (torsk) i munnen och halsen, och i sällsynta fall, i esofagus, förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion i munhåla och svalg kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter användning av produkten. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Aerivio Spiromax fortgår.

Pediatrik population

Aerivio Spiromax är inte avsett för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder (se avsnitt 4.2). Eventuella systemiska effekter i dessa åldersgrupper inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression och tillväxthämning hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och beteendeförändringar, inkluderande hyperaktivitet och irritabilitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Det finns inga data tillgängliga från kliniska studier beträffande överdosering av Aerivio Spiromax men data om överdosering av båda aktiva substanser anges nedan:

Salmeterol

Tecknen och symtom på överdosering av salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Aerivio Spiromax måste sättas ut på grund av överdosering av läkemedlets β -agonistkomponent, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför bör kaliumhalten i serum kontrolleras. Kaliumersättning ska övervägas.

Flutikasonpropionat

Akut: doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering: Binjurefunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalationssteroid. Se avsnitt 4.4. "Binjurefunktion".

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Aerivio Spiromax fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Aerivio Spiromax innehåller salmeterol och flutikasonpropionat, vilka har olika verkningsmekanism. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β_2 -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkvidgande effekt som varar längre, minst 12 timmar, än de rekommenderade doserna av konventionella kortverkande β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna vilken leder till minskade astmasymtom och astmaexacerbationer med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Studierna som beskrivs nedan (GOAL, TORCH och SMART) utfördes med samma fasta doskombination av salmeterolxinafoat och flutikasonpropionat, men det var ett tidigare godkänt läkemedel som undersöktes; studierna som beskrivs utfördes inte med Aerivio Spiromax.

Salmeterol/flutikasonpropionat – kliniska studier på astma

I en 12-månaders studie (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) på 3 416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet för salmeterol/flutikasonpropionat med behandling med enbart inhalationssteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills ***total kontroll* uppnåddes eller högsta dosen av studieläkemedlet nåddes. GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades med enbart inhalationssteroid (ICS) och denna kontroll uppnåddes med en lägre dos kortikosteroid.

*Välkontrollerad astma uppnåddes snabbare med salmeterol/flutikasonpropionat än med enbart ICS. Behandlingstiden för 50 % av försökspersonerna för att uppnå en första enskild välkontrollerad vecka var 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 37 dagar för ICS-gruppen. I undergruppen med steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en enskild välkontrollerad vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar efter behandling med ICS.

De totala studieresultaten visade:

Procentandel patienter som uppnådde *välkontrollerad (VK) och **totalt kontrollerad (TK) astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol/FP		FP	
	VK	TK	VK	TK
Ingen ICS (enbart SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Låg dos ICS (≤500 mikrogram BDP eller motsvarande/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medelhög dos ICS (>500 till 1 000 mikrogram BDP eller motsvarande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Poolade resultat för de 3 behandlingsnivåerna	71 %	41%	59 %	28 %

ICS = inhalationssteroid, SABA = kortverkande β_2 -agonist, BDP = beklometasondipropionat, FP = flutikasonpropionat

*Välkontrollerad astma: mindre än eller lika med 2 dagar med symtompång över 1 (symtompång 1 definierad som ”symtom under en kort period under dagen”), användning av SABA under mindre än eller lika med 2 dagar och mindre än eller lika med 4 tillfällen/vecka, expiratoriskt flöde över eller lika med 80 % av förväntat topputandningsflöde på morgonen, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som kräver ändrad behandling.

**Totalt kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av SABA, expiratoriskt flöde över eller lika med 80 % av förväntat topputandningsflöde på morgonen, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som kräver ändrad behandling.

Resultaten av denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram två gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling hos patienter med måttligt ihållande astma för vilka snabb kontroll av astma bedöms vara viktig (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppsstudie på 318 patienter med ihållande astma i åldern ≥ 18 år utvärderades säkerhet och tolerabilitet vid administrering av två inhalationer två gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat under två veckor. Studien visade att en dubblering av inhalationerna för alla styrkor av salmeterol/flutikasonpropionat i upp till 14 dagar gav en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor- 1 patient [1 %] mot 0, palpitationer- 6 [3 %] mot 1 [<1 %], muskelkramper- 6 [3 %] mot 1 [<1 %]) och en liknande incidens av biverkningar relaterade till inhalationssteroider (t.ex. oral candidiasis- 6 [6 %] mot 16 [8 %], heshet- 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med en dos två gånger dagligen. Den lilla ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör beaktas om läkaren överväger en dubblering av dosen salmeterol/flutikasonpropionat till vuxna patienter som behöver ytterligare korttidsbehandling (upp till 14 dagar) med inhalationssteroider.

Salmeterol/flutikasonpropionat – kliniska studier på KOL

TORCH var en treårsstudie för att bedöma effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalationspulver 50/500 mikrogram två gånger dagligen, salmeterol inhalationspulver 50 mikrogram två gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) inhalationspulver 500 mikrogram två gånger dagligen eller placebo på dödlighet av alla orsaker hos patienter med KOL. KOL-patienter som vid studiestart hade ett (före bronkvidgare) FEV₁ <60 % av förväntat normalvärde randomiserades till dubbelblind medicinering. Under studien fick patienterna använda vanlig KOL-behandling med undantag av inhalationssteroider, långverkande bronkvidgare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Överlevnadsstatus efter 3 år fastställdes för alla patienter oavsett om de avbrutit behandlingen med studieläkemedel. Primärt

effektmått var minskning av dödligheten av alla orsaker efter 3 år för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	Flutikason- propionat 500 N = 1 534	Salmeterol/ flutikasonpropionat 50/500 N = 1 533
Dödlighet av alla orsaker efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskkvot jämfört med placebo (KI) p-värde	Ej relevant	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89,1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Riskkvot flutikasonpropionat/salmeterol 500/50 jämfört med komponenter (KI) p-värde	Ej relevant	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	Ej relevant

KI = konfidensintervall.

1. Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankanalys stratifierad för rökvanor.

Det fanns en trend mot förbättrad överlevnad hos försökspersoner som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med placebo över 3 år men detta nådde dock inte nivån för statistisk signifikans $p \leq 0,05$.

Procentandelen patienter som avled inom 3 år på grund av KOL-relaterade orsaker var 6,0 % för placebo, 6,1 % för salmeterol, 6,9 % för FP och 4,7 % för salmeterol/flutikasonpropionat.

Genomsnittligt antal måttliga till svåra exacerbationer per år var signifikant lägre med salmeterol/flutikasonpropionat (FP) jämfört med behandling med salmeterol, FP eller placebo (genomsnittlig frekvens i salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen var 0,85 jämfört med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen och 1,13 i placebogruppen). Detta innebär en minskning av frekvensen av måttliga till svåra exacerbationer med 25 % (95 % CI: 19 % till 31 %; $p < 0,001$) jämfört med placebo, 12 % jämfört med salmeterol (95 % CI: 5 % till 19 %, $p = 0,002$) och 9 % jämfört med FP (95 % CI: 1 % till 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol och FP minskade exacerbationsfrekvenserna signifikant jämfört med placebo med 15 % (95 % CI: 7 % till 22 %; $p < 0,001$) respektive 18 % (95 % CI: 11 % till 24 %; $p < 0,001$).

Hälsorelaterad livskvalitet mätt med SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) förbättrades med alla aktiva behandlingar jämfört med placebo. Den genomsnittliga förbättringen över tre år för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med placebo var -3,1 enheter (95 % CI: -4,1 till -2,1; $p < 0,001$) och jämfört med salmeterol -2,2 enheter ($p < 0,001$) och jämfört FP -1,2 enheter ($p = 0,017$). En minskning med 4 enheter anses vara kliniskt relevant.

Beräknad sannolikhet för att under tre år få pneumoni rapporterad som biverkning var 12,3 % för placebo, 13,3 % för salmeterol, 18,3 % för FP och 19,6 % för salmeterol/flutikasonpropionat (riskkvot för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33 till 2,01, $p < 0,001$). Det fanns ingen ökning av pneumonirelaterade dödsfall; antalet dödsfall under behandling som bedömdes som främst orsakade av pneumoni var 7 för placebo, 9 för salmeterol, 13 för FP och 8 för salmeterol/flutikasonpropionat. Det fanns ingen signifikant skillnad i sannolikheten för benfraktur (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP och 6,3 % salmeterol/flutikasonpropionat; riskkvot för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87 till 1,72, $p = 0,248$).

Placebokontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet och användning av anfallskuperande läkemedel.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblindade replikatstudier med parallella grupper som jämförde effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för KOL-behandling i Europeiska unionen) med salmeterol 50 mikrogram två gånger dagligen på den årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer hos försökspersoner med KOL med FEV₁ under 50 % av förväntat värde och exacerbationer i anamnesen. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusinläggning.

Studierna hade en 4 veckors inkörningsperiod under vilken alla försökspersoner fick öppen behandling med salmeterol/FP 50/250 för att standardisera KOL-farmakoterapi och stabilisera sjukdomen före randomisering till blindad studiebehandling under 52 veckor. Försökspersonerna randomiserades 1:1 till salmeterol/FP 50/250 (total ITT n=776) eller salmeterol (total ITT n=778). Före inkörningen avslutade försökspersonerna användningen av tidigare KOL-läkemedel med undantag av kortverkande bronkvidgare. Det var inte tillåtet att använda samtidiga inhalede långverkande β_2 -agonister och antikolinerga läkemedel, kombinationsprodukter med salbutamol/ipratropiumbromid, orala β_2 -agonister och teofyllinpreparat under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer enligt särskilda riktlinjer för användning. Försökspersonerna använde salbutamol på vid-behovsbasis under studiernas gång.

Resultaten från båda studierna visade att behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra KOL-exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 respektive 1,53 per försöksperson per år, frekvenskvot 0,70, 95 % CI: 0,58 till 0,83, p<0,001; SCO100250: 1,10 respektive 1,59 per försöksperson per år, frekvenskvot 0,70, 95 % CI: 0,58 till 0,83, p<0,001). Fynden för de sekundära effektmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbation, årlig frekvens av exacerbationer som kräver orala kortikosteroider och morgon-FEV₁ före dosering) visade signifikant fördel för salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen jämfört med salmeterol. Biverkningsprofilerna var likartade med undantag av en högre incidens av pneumoni och kända lokala biverkningar (candidiasis och dysfoni) i gruppen som fick salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumonirelaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) försökspersoner i gruppen som fick salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3 %) i salmeterolgruppen. Den ökade incidensen av rapporterad pneumoni med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen förefaller vara av likartad magnitud som den incidens som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två gånger dagligen i TORCH.

SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper som genomfördes under 28 veckor i USA och i vilken 13 176 patienter randomiserades till salmeterol (50 mikrogram två gånger dagligen) och 13 179 patienter till placebo, som tillägg till patienternas vanliga astmabehandling. Patienter rekryterades om de var ≥ 12 år, hade astma och använde astmaläkemedel (men inte en LABA) vid rekryteringen. Användning av ICS vid studiestart registrerades men var inget krav i studien. Primärt effektmått i SMART var det kombinerade antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd.

Viktiga resultat från SMART: primärt effektmått

Patientgrupp	Primärt effektmått, antal händelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Alla patienter	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91, 2,14)
Patienter som använde inhalerade steroider	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66, 2,23)
Patienter som inte använde inhalerade steroider	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87, 2,93)
Afroamerikanska patienter	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54, 10,90)

(Siffror i fet stil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 %-nivån.)

Viktiga resultat från SMART per inhalerad steroidanvändning vid studiestart: sekundära effektmått

	Sekundärt effektmått, antal händelser/antal patienter		Relativ risk (95 % konfidensintervall)
	salmeterol	placebo	
Andningsrelaterade dödsfall			
Patienter som använde inhalerade steroider	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69, 5,86)
Patienter som inte använde inhalerade steroider	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88, 5,94)
Astmarelaterade dödsfall eller livshotande tillstånd kombinerat			
Patienter som använde inhalerade steroider	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60, 2,58)
Patienter som inte använde inhalerade steroider	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10, 5,22)
Astmarelaterade dödsfall			
Patienter som använde inhalerade steroider	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30, 6,04)
Patienter som inte använde inhalerade steroider	9/7 049	0/7 041	*

(* = kunde inte beräknas eftersom inga händelser inträffade i placebogruppen. Siffror i fet stil anger risk som är statistiskt signifikant vid 95 %-nivån. Sekundära effektmått i ovanstående tabell uppnådde statistisk signifikans i hela populationen.) De sekundära effektmåtten alla dödsfall eller livshotande tillstånd kombinerat, alla dödsfall och alla sjukhusinläggningar nådde inte statistisk signifikans i hela populationen.

Maximalt inspirationsflöde genom Spiromax-inhalatorn

En randomiserad, öppen, cross-over-studie utfördes på barn och ungdomar med astma (i åldern 4-17 år), vuxna med astma (i åldern 18-45 år), vuxna med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) (i åldern över 55 år) och friska frivilliga (i åldern 18-45 år) för att utvärdera maximalt inspirationsflöde (PIFR) och andra relaterade inhalationsparametrar efter inhalation från en Spiromax-inhalator (innehållande placebo) jämfört med inhalation från en flerdospulverinhalator som redan fanns på marknaden (innehållande placebo). Effekten av optimal undervisning i inhalationsteknik för pulverinhalatorer (dvs. andas in kraftigt vid inhalation) på inhalationshastighet och inhalationsvolym bedömdes i dessa grupper av försökspersoner tillsammans med bedömning av potentiella skillnader i inhalationsresultat beroende på den inhalator som användes.

Data från studien tyder på att oavsett ålder och bakomliggande sjukdoms svårighetsgrad kunde barn, ungdomar och vuxna med astma liksom patienter med KOL uppnå inspirationsflödes hastigheter genom Spiromax-inhalatorn som var likartade dem som åstadkoms genom flerdospulverinhalatorn på marknaden. Genomsnittlig PIFR som uppnåddes av patienter med astma eller KOL som fått optimal undervisning (dvs. kraftig inhalation) var över 60 l/min, en flödes hastighet vid vilken man vet att båda inhalatorerna i studien kan avge jämförbara mängder läkemedel till lungorna.

Alla försökspersoner med astma eller KOL uppnådde PIFR-värden högre än 60 l/min efter optimal undervisning. Det är viktigt att inhalera kraftigt för att säkerställa optimal dosering.

En flödes hastighet högre än 60 l/min krävs för optimal avgivning av läkemedel till lungorna via flerdospulverinhalatorn Spiromax.

För att säkerställa att patienter uppnår det PIFR som krävs för att avge erforderlig dos, behöver patienten få undervisning i användningen av Spiromax-inhalatorn inklusive information om nödvändigheten att inhalera kraftigt (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Aerivio Spiromax rekommenderas inte för användning till barn eller ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Aerivio Spiromax i denna unga population har inte fastställts. De uppgifter som presenteras nedan avser en lägre dos av den fasta doskombinationen innehållande dessa två aktiva substanser, i en dos och styrka som inte är tillgänglig för Aerivio Spiromax. Studierna som beskrivs utfördes med ett tidigare godkänt läkemedel tillgängligt i tre olika styrkor; studierna utfördes inte med Aerivio Spiromax.

I en studie på 158 barn i ålder 6 till 16 år med symtomatisk astma hade kombinationen salmeterol/flutikasonpropionat lika stor effekt som en fördubbling av dosen flutikasonpropionat med avseende på symptomkontroll och lungfunktion. Studien var inte avsedd att undersöka effekten på exacerbationer.

I en 12-veckorsstudie på barn i åldern 4 till 11 år (n=257) som fick behandling med antingen salmeterol/flutikasonpropionat 50 /100 mikrogram eller salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram, båda två gånger dagligen, sågs en 14 % ökning i högsta utandningshastighet samt förbättringar i symtompoäng och användning av snabbverkande salbutamol i båda behandlingsgrupperna. Inga skillnader sågs mellan de två behandlingsgrupperna. Inga skillnader sågs i säkerhetsparametrar mellan de två behandlingsgrupperna.

I en 12-veckors randomiserad parallellgruppsstudie på barn i åldern 4 till 11 år (n=203) med ihållande astma och som hade symptom under behandling med inhalerade kortikosteroider var säkerhet det främsta syftet. Barn fick antingen salmeterol/flutikasonpropionat (50/100 mikrogram) eller flutikasonpropionat (100 mikrogram) i monoterapi två gånger dagligen. Två barn som fick salmeterol/flutikasonpropionat och fem barn som fick flutikasonpropionat avbröt på grund av förvärrad astma. Efter 12 veckor visade inget barn i någon av behandlingsgrupperna onormalt låg kortisolutsöndring i urin under 24 timmar. Det fanns inga andra skillnader i säkerhetsprofil mellan behandlingsgrupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig.

Salmeterol

Salmeterol verkar lokalt i lungan och plasmanivåer utgör därför inte ett mått på terapeutisk effekt. Dessutom finns det endast begränsade farmakokinetiska data tillgängliga för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta läkemedlet i plasma vid de låga plasmakoncentrationer som uppnås efter inhalation av terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre).

Flutikasonpropionat

Hos friska försökspersoner varierar den absoluta biotillgängligheten efter en enkeldos inhalerat flutikasonpropionat mellan cirka 5 och 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos patienter med astma eller KOL har en lägre grad av systemisk exponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Absorption

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och den är initialt snabb men sedan utdragen. Återstoden av den inhalede dosen kan sväljas men bidrar minimalt till systemisk exponering på grund av låg vattenlöslighet och presystemisk metabolism, vilket resulterar i oral biotillgänglighet på mindre än 1 %. Den systemiska exponeringen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Distribution

Fördelningen av flutikasonpropionat karakteriseras av hög plasmaclearance (1 150 ml/min), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar. Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Metabolism

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur den systemiska cirkulationen. Detta sker huvudsakligen genom metabolism till en inaktiv karboxylsyrametabolit via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Andra oidentifierade metaboliter återfinns även i feces.

Eliminering

Njurclearance av flutikasonpropionat är försumbar. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urin, främst som metaboliter. Den största delen av dosen utsöndras i feces som metaboliter och oförändrat läkemedel.

Pediatrik population

Aerivio Spiromax rekommenderas inte för användning till barn eller ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Aerivio Spiromax i denna unga population har inte fastställts. De uppgifter som presenteras nedan avser en lägre dos av den fasta doskombinationen innehållande dessa två aktiva substanser, i en dos och styrka som inte är tillgänglig för Aerivio Spiromax.

I en populationsfarmakokinetisk analys från 9 kontrollerade kliniska studier på 350 patienter med astma i åldern 4 till 77 år (174 patienter i åldern 4 till 11 år) sågs högre systemisk exponering av flutikasonpropionat efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat inhalationspulver 50/100 mikrogram jämfört med flutikasonpropionat inhalationspulver 100 mikrogram.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier av salmeterol och flutikasonpropionat som givits separat är effekter som är associerade med förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I reproduktionsstudier på djur har glukokortikosteroider visat sig kunna orsaka missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). Dessa resultat från djurförsök förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier med salmeterol har visat embryofetal toxicitet endast vid höga exponeringsnivåer. Vid samtidig administrering ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser associerade med kända glukokortikoidinducerade missbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att folieomslaget har öppnats: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Håll munstyckets lock stängt efter att folieomslaget har tagits bort.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn är vit och har ett halvgenomskinligt gult lock för munstycket. De delar av inhalatorn där läkemedel kommer i kontakt med slemhinna är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren (ABS), polyetylen (PE) och polypropen (PP). Varje inhalator innehåller 60 doser och har ett folieomslag.

Förpackningsstorlekar med 1 eller 3 inhalatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 augusti 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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
Nederländerna

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aerivio Spiromax 50 mikrogram / 500 mikrogram inhalationspulver
salmeterol/flutikasonpropionat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje uppmätt dos innehåller 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Varje avgiven dos (dos som lämnar munstycket) innehåller 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 465 mikrogram flutikasonpropionat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. **Läs bipacksedeln före användning.**

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver

1 inhalator innehållande 60 doser.

3 inhalatorer som vardera innehåller 60 doser.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln noggrant före användning.

För inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Används enligt läkares anvisningar.

Frontpanel: Ska inte användas av barn och ungdomar.

Sidopanel: Ska endast användas av vuxna från 18 års ålder.

Ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Används inom 3 månader efter borttagning av folieomslaget.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Håll munstyckets lock stängt efter borttagning av folieomslaget.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aerivio Spiromax 50 mikrog / 500 mikrog

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Aerivio Spiromax 50 mikrogram / 500 mikrogram inhalationspulver

salmeterol/flutikasonpropionat

För inhalation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 1 inhalator.

6. ÖVRIGT

Håll munstyckets lock stängt och använd inom 3 månader efter borttagning av folieomslaget.

Teva B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INHALATOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Aerivio Spiromax 50 mikrogram / 500 mikrogram
Inhalationspulver

salmeterol/flutikasonpropionat

För inhalation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln noggrant före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

60 doser

6. ÖVRIGT

Endast för vuxna.

Innehåller laktos.

Start:

Teva B.V.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Aerivio Spiromax 50 mikrogram/500 mikrogram inhalationspulver salmeterol/flutikasonpropionat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aerivio Spiromax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Aerivio Spiromax
3. Hur du använder Aerivio Spiromax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aerivio Spiromax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aerivio Spiromax är och vad det används för

Aerivio Spiromax innehåller två läkemedel, salmeterol och flutikasonpropionat:

- Salmeterol är en långverkande luftvägsvädersmedel. Luftvägsvädersmedel verkar på luftvägarna i lungorna så att de håller sig öppna. Detta gör det lättare för luften att flöda in och ut. Effekten varar i minst 12 timmar.
- Flutikasonpropionat är en kortikosteroid (kortison) som minskar svullnad och irritation i lungorna.

Läkaren har ordinerat detta läkemedel för behandling av antingen

- Svår astma, för att bidra till att förebygga anfall med andningsbesvär och väsende andning, eller
- Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) för att minska antalet försämringsperioder med symptom.

Du måste använda Aerivio Spiromax varje dag enligt läkarens anvisningar. På så vis kan du vara säker på att läkemedlet verkar på bästa sätt för att kontrollera din astma eller KOL.

Aerivio Spiromax bidrar till att förebygga andningsbesvär och väsende andning. Dock ska Aerivio Spiromax inte användas för att lindra ett anfall med andningsbesvär eller väsende andning. Om detta händer måste du använda en inhalator med ett snabbverkande anfallskuperande läkemedel ("akutläkemedel") såsom salbutamol. Du ska alltid ha din inhalator med snabbverkande akutläkemedel med dig.

Aerivio Spiromax ska endast användas för att behandla svår astma hos vuxna som är 18 år eller äldre samt vuxna med KOL.

2. Vad du behöver veta innan du använder Aerivio Spiromax

Använd inte Aerivio Spiromax:

- om du är allergisk (överkänslig) mot salmeterol, flutikasonpropionat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Aerivio Spiromax om du har:

- hjärtsjukdom, inklusive oregelbundna eller snabba hjärtslag
- överaktiv sköldkörtel
- högt blodtryck
- diabetes mellitus (Aerivio Spiromax kan höja blodsockret)
- låg halt av kalium i blodet
- tuberkulos (tbc) (har eller tidigare har haft) eller har andra lunginfektioner.

Kontakta läkare om du upplever dimsyn eller andra synrubbingar.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Aerivio Spiromax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta gäller även andra astmaläkemedel och receptfria läkemedel. Det kan hända att det inte är lämpligt att ta Aerivio Spiromax tillsammans med vissa andra läkemedel.

Innan du börjar använda Aerivio Spiromax ska du tala om för din läkare om du använder följande läkemedel:

- Betablockerare (t.ex. atenolol, propranolol och sotalol). Betablockerare används oftast för att behandla högt blodtryck eller hjärtåkommor såsom kärlkramp.
- Läkemedel för behandling av infektioner (såsom ritonavir, ketokonazol, itraconazol och erytromycin). Vissa av dessa läkemedel kan öka mängden salmeterol eller flutikasonpropionat i kroppen. Detta kan öka risken för biverkningar av Aerivio Spiromax, däribland oregelbundna hjärtslag, eller förvärra biverkningar.
- Kortison (via munnen eller som injektion). Om du nyligen har blivit behandlad med dessa läkemedel kan det öka risken för att Aerivio Spiromax ska påverka binjurarnas funktion.
- Diuretika, även kallat "vätskedrivande medel", som används för att behandla högt blodtryck.
- Andra luftrörsvidgande läkemedel (såsom salbutamol).
- Xantinläkemedel, såsom aminofyllin och teofyllin. Dessa används ofta för att behandla astma.

Vissa läkemedel kan öka effekterna av Aerivio Spiromax och din läkare kan vilja övervaka dig noga om du tar dessa läkemedel (t.ex. vissa läkemedel mot hiv: ritonavir, kobicistat).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är okänt om detta läkemedel kan passera över till bröstmjölk. Om du ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Aerivio Spiromax påverkar din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Aerivio Spiromax innehåller laktos

Laktos är en typ av socker som finns i mjölk. Laktos innehåller små mängder mjölkprotein som kan framkalla allergiska reaktioner. Om din läkare har sagt att du inte tål eller är allergisk mot laktos, andra sockerarter eller mjölk, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Aerivio Spiromax

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Använd Aerivio Spiromax varje dag tills din läkare säger åt dig att sluta. Ta inte mer än den rekommenderade dosen. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Sluta inte att ta Aerivio Spiromax och minska inte dosen av Aerivio Spiromax utan att först tala med din läkare.
- Aerivio Spiromax ska inhaleras genom munnen ned till lungorna.

Rekommenderad dos är:

Svår astma hos vuxna från 18 års ålder

En inhalation två gånger dagligen.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

En inhalation två gånger dagligen.

Om du använder Aerivio Spiromax för astma kommer din läkare att vilja kontrollera dina symptom regelbundet.

Din läkare kommer att hjälpa dig att hantera din astma och justera dosen av detta läkemedel till den lägsta dos som ger astmakontroll. Om läkaren anser att du behöver en lägre dos än den som Aerivio Spiromax ger, kan läkaren förskriva en alternativ inhalator som innehåller samma aktiva substanser som Aerivio Spiromax men med en lägre dos av kortisonet. Du ska emellertid inte ändra antalet inhalationer som läkaren har förskrivit utan att först tala med läkaren.

Om astman eller andningen försämras ska du omedelbart tala om det för din läkare. Om du upplever att den väsende andningen förvärras, om det oftare känns trångt i bröstet eller om du behöver använda mer av ditt snabbverkande, anfallskuperande läkemedel, kan det hända att din luftvägssjukdom håller på att försämras och du kan bli allvarligt sjuk. Du ska fortsätta att ta Aerivio Spiromax men inte öka antalet puffar som du tar. Kontakta omedelbart läkare eftersom du kan behöver ytterligare behandling.

Bruksanvisning

Undervisning

Läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal bör visa dig hur du ska använda inhalatorn och hur du mest effektivt tar en dos. Det är viktigt att du får denna undervisning för att säkerställa att du får den dos du behöver. Om du inte har fått sådan undervisning, ska du be din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal att visa dig hur du använder inhalatorn på rätt sätt innan du använder den för första gången.

Läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal bör även kontrollera hur du använder din Spiromax inhalator för att kontrollera att du använder inhalatorn på rätt sätt och enligt ordination. Om du inte använder Aerivio Spiromax på rätt sätt och/eller inte andas in med **tillräcklig kraft** kan detta medföra att du inte får tillräckligt med läkemedel in i lungorna. Om du inte får tillräcklig mängd läkemedel in i lungorna kommer behandlingen inte att avhjälpa din astma eller KOL som den borde.

Förberedelse av Aerivio Spiromax

Innan du använder Aerivio Spiromax **för första gången** måste du förbereda den för användning enligt följande:

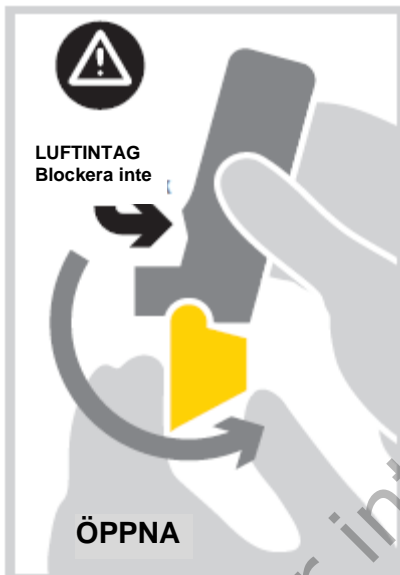
- Kontrollera dosindikatorn för att se att inhalatorn innehåller 60 doser.
- Anteckna det datum då du öppnar foliepåsen, på inhalatorns etikett.
- Du behöver inte skaka inhalatorn innan du använder den.

Inhalera så här

1. **Håll inhalatorn** med munstyckets halvgenomskinliga gula lock nedåt. Du behöver inte skaka inhalatorn.



2. Öppna munstyckets lock genom att fälla ned det tills du hör ett tydligt klickljud. Nu är inhalatorn klar att användas.



3. Andas ut långsamt (så mycket som känns bekvämt). Andas inte ut genom inhalatorn.
4. Placera munstycket mellan tänderna. Bit inte i munstycket. Slut läpparna om munstycket. Var noga med att inte blockera luftintagen.
Andas in genom munnen så djupt och kraftigt som du kan.
Tänkt på att det är viktigt att du andas in **kraftfullt**.



5. Håll andan i 10 sekunder eller så länge som det känns bekvämt.
6. Ta bort inhalatorn från munnen. Du kan känna en viss smak när du tar inhalationen.
7. **Andas sedan ut långsamt** (andas inte ut genom inhalatorn). **Stäng munstyckets lock.**



Skölj sedan munnen med vatten som du spottar ut och/eller borsta tänderna. Detta kan minska risken för att du ska få torsk i munnen och/eller bli hes.

Försök inte att ta isär inhalatorn, ta bort eller vrida munstyckets lock. Munstyckets lock sitter fast på inhalatorn och får inte tas loss. Använd inte inhalatorn om den är skadad eller om munstycket har lossnat. Öppna och stäng inte munstyckets lock om du inte ska använda inhalatorn.

Om du öppnar och stänger munstyckets lock utan att inhalera kommer dosen att hållas kvar i inhalatorn till nästa inhalation. Det är inte möjligt att av misstag ta för mycket läkemedel eller ta dubbel dos i en och samma inhalation.

Håll alltid munstyckets lock stängt om du inte ska använda inhalatorn.

Rengöring av inhalatorn

Håll inhalatorn torr och ren.

Vid behov kan du torka av inhalatorns munstycke efter användning med en torr duk eller pappersservett.

När det är dags att börja använda en ny Aerivio Spiromax-inhalator

- Dosindikatorn på inhalatorns bakre del visar hur många doser (inhalationer) som finns kvar i inhalatorn, med start på 60 doser då inhalatorn är full.



- Dosindikatorn visar bara jämna tal för antalet inhalationer som finns kvar.
- Från det att inhalatorn innehåller 20 inhalationer och ner till "8", "6", "4", "2" visas siffrorna i rött mot vit bakgrund. När siffrorna blir röda i fönstret ska du kontakta din läkare för att få en ny inhalator.

Obs!

- Munstycket kommer fortfarande att "klicka" även när inhalatorn är tom. Om du öppnar och stänger munstyckets lock utan att inhalera kommer dosindikatorn fortfarande att räkna det som en dos.

Om du har använt för stor mängd av Aerivio Spiromax

Det är viktigt att använda inhalatorn enligt anvisningarna. Om du av misstag tar fler doser än vad som rekommenderas, ska du tala med läkare eller apotekspersonal. Du kan märka att hjärtat slår snabbare och att du känner dig darrig. Du kan också bli yr, få huvudvärk, känna muskelsvaghet och ledvärk.

Om du har använt för många doser av Aerivio Spiromax under lång tid, ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal. Skälet till detta är att användning av för stor mängd Aerivio Spiromax kan minska mängden steroidhormoner som produceras av dina binjurar.

Om du har glömt att använda Aerivio Spiromax

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta bara nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du slutar att använda Aerivio Spiromax

Det är mycket viktigt att du tar Aerivio Spiromax varje dag enligt anvisningarna. **Fortsätt att ta det tills din läkare säger åt dig att sluta. Sluta inte att ta och sänk inte dosen av Aerivio Spiromax plötsligt.** Det kan försämra din andning.

Om du plötsligt slutar att ta Aerivio Spiromax eller sänker dosen av Aerivio Spiromax kan det (i mycket sällsynta fall) leda till att du får problem med binjurarna (binjureinsufficiens) som ibland kan orsaka biverkningar.

Sådana biverkningar kan vara:

- magont
- trötthet och aptitförlust, illamående
- illamående och diarré
- viktninskning
- huvudvärk eller dåsighet

- låg blodsockerhalt
- lågt blodtryck och krampanfall.

När kroppen utsätts för påfrestningar, som vid feber, trauma (t.ex. en olycka eller skada), infektion eller operation, kan nedsatt funktion i binjurarna förvärras och du kan få någon av ovan listade biverkningar.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Läkaren kan förskriva extra kortison i tablettform (t.ex. prednisolon) för att förhindra sådana symtom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. För att minska risken för biverkningar kommer din läkare att förskriva den lägsta dos av denna läkemedelskombination som behövs för att kontrollera din astma eller KOL.

Allergiska reaktioner: du kan märka att din andning plötsligt försämras direkt efter att du har använt Aerivio Spiromax. Du kan få kraftigt väsande andning och hosta eller få andnöd. Du kan också märka klåda, hudutslag (nässelutslag) och svullnad (vanligen av ansiktet, läpparna, tungan eller halsen) eller plötsligt känna att hjärtat slår mycket snabbt eller att du blir svimfärdig och yr (vilket kan leda till kollaps eller medvetslöshet). **Om du drabbas av någon av dessa bieffekter eller om de kommer plötsligt efter att du har använt Aerivio Spiromax, sluta använda Aerivio Spiromax och tala omedelbart om det för din läkare.** Allergiska reaktioner på Aerivio Spiromax är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Övriga biverkningar listas nedan:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Huvudvärk – minskar vanligen vid fortsatt behandling.
- Ökat antal förkylningar har rapporterats hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Torsk (ömmande, gräddgula upphöjda fläckar) i munnen och halsen. Även ömmande tunga och heshet och halsirritation. Det kan hjälpa att skölja munnen med vatten som du sedan omedelbart spottar ut och/eller borsta tänderna efter varje dos du tar av läkemedlet. Läkaren kan förskriva ett läkemedel mot svampinfektioner för behandling av torsk.
- Värkande, svullna leder och muskelsmärta.
- Muskelkramper.

Följande biverkningar har också rapporterats hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL):

- Pneumoni och bronkit (lunginfektion). Tala om för läkaren om du märker något av följande symtom medan du tar Aerivio Spiromax eftersom de kan vara symtom på en infektion i lungorna: feber eller frossa; ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet; ökad hosta eller ökade andningsbesvär.
- Blåmärken och frakturer.
- Inflammation i bihålorna (sinuit; en känsla av tryck eller fyllnad i näsan, kinderna och bakom ögonen, ibland med bultande huvudvärk).
- Sänkt halt av kalium i blodet (du kan få oregelbundna hjärtslag, muskelsvaghet, kramp).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Ökad halt av socker (glukos) i blodet (hyperglykemi). Om du har diabetes kan det vara nödvändigt att mäta blodsockerhalten oftare och eventuellt ändra din vanliga diabetesbehandling.
- Katarakt (grumliga ögonlinser).
- Mycket snabba hjärtslag (takykardi).

- Darrighet (tremor) och snabba eller oregelbundna hjärtslag (hjärtklappning) – detta är vanligen ofarligt och minskar vid fortsatt behandling.
- Bröstmärta.
- Oroskänsla (även om denna effekt främst drabbar barn som förskrivs samma läkemedelskombination men i en lägre styrka).
- Störd sömn.
- Allergiskt hudutslag.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- **Andningssvårigheter eller väsende andning som förvärras omedelbart efter att Aerivio Spiromax har tagits.** Om detta händer, **sluta att använda Aerivio Spiromax-inhalatorn.** Använd din snabbverkande, anfallskuperande inhalator för att förbättra andningen och kontakta omedelbart läkare.
- Aerivio Spiromax kan påverka den normala produktionen av steroidhormoner i kroppen, särskilt om du har tagit höga doser under lång tid. Effekterna kan vara:
 - bromsad tillväxt hos barn och ungdomar
 - minskad bentäthet
 - glaukom
 - viktökning
 - runt (månformat) ansikte (Cushings syndrom)

Din läkare kommer att kontrollera dig regelbundet med avseende på dessa biverkningar och se till att du tar den lägsta dos av denna läkemedelskombination som krävs för att kontrollera din astma.

- Beteendeförändringar, som att vara ovanligt aktiv och lättretlig (även om dessa effekter främst drabbar barn som förskrivs denna läkemedelskombination men i en lägre styrka).
- Ojämna eller oregelbundna hjärtslag eller ett extra hjärtslag (arytmier). Tala om det för din läkare men sluta inte ta Aerivio Spiromax om inte din läkare säger åt dig att sluta.
- En svampinfektion i esofagus (matstrupen), som kan göra det svårt att svälja.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Depression eller aggression (även om dessa effekter främst drabbar barn som förskrivs denna läkemedelskombination men i en lägre styrka).
- Dimsyn.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aerivio Spiromax ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på inhalatorn efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C. **Håll munstyckets lock stängt efter att folieomslaget har tagits bort.**
- **Används inom 3 månader efter att folieomslaget har tagits bort.** Anteckna på inhalatorns etikett det datum då folieomslaget tas bort.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är salmeterol och flutikasonpropionat. Varje uppmätt dos innehåller 50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat. Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) innehåller 45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 465 mikrogram flutikasonpropionat.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under "Aerivio Spiromax innehåller laktos").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aerivio Spiromax är ett inhalationspulver.

Varje Aerivio Spiromax-inhalator innehåller 60 inhalationer och är en vit behållare med ett halvgenomskinligt gult lock för munstycket.

Förpackningsstorlekar med 1 eller 3 inhalatorer. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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, Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

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

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

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

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

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

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