

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 Airexar 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 Airexar 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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom Airexar 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 väsande andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Airexar 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 Airexar Spiromax fortgå.

Pediatrik population

Airexar 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 Airexar 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 Airexar 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 Airexar 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

Airexar 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 Airexar 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

Airexar Spiromax rekommenderas inte för användning till barn eller ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Airexar 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 Airexar Spiromax. Studierna som beskrivs utfördes med ett tidigare godkänt läkemedel tillgängligt i tre olika styrkor; studierna utfördes inte med Airexar 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 inhälerade 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

Airexar Spiromax rekommenderas inte för användning till barn eller ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Airexar 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 Airexar 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/1/16/1123/001

EU/1/16/1123/002

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

Airexar 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/1/16/1123/001

EU/1/16/1123/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Airexar 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

Airexar 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

Airexar 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

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

1. Vad Airexar Spiromax är och vad det används för

Airexar Spiromax innehåller två läkemedel, salmeterol och flutikasonpropionat:

- Salmeterol är en långverkande luftrörsvidgare. Luftrörsvidgare 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 väsande andning, eller
- Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) för att minska antalet försämringsperioder med symptom.

Du måste använda Airexar 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.

Airexar Spiromax bidrar till att förebygga andningsbesvär och väsande andning. Dock ska Airexar Spiromax inte användas för att lindra ett anfall med andningsbesvär eller väsande 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.

Airexar 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 Airexar Spiromax

Använd inte Airexar 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 Airexar Spiromax om du har:

- hjärtsjukdom, inklusive oregelbundna eller snabba hjärtslag
- överaktiv sköldkörtel
- högt blodtryck
- diabetes mellitus (Airexar 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 Airexar 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 Airexar Spiromax tillsammans med vissa andra läkemedel.

Innan du börjar använda Airexar 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 Airexar 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 Airexar 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 Airexar 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 Airexar Spiromax påverkar din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Airexar 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 Airexar Spiromax

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

- Använd Airexar 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 Airexar Spiromax och minska inte dosen av Airexar Spiromax utan att först tala med din läkare.
- Airexar 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 Airexar 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 Airexar Spiromax ger, kan läkaren förskriva en alternativ inhalator som innehåller samma aktiva substanser som Airexar 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 Airexar 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 Airexar 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 Airexar Spiromax

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

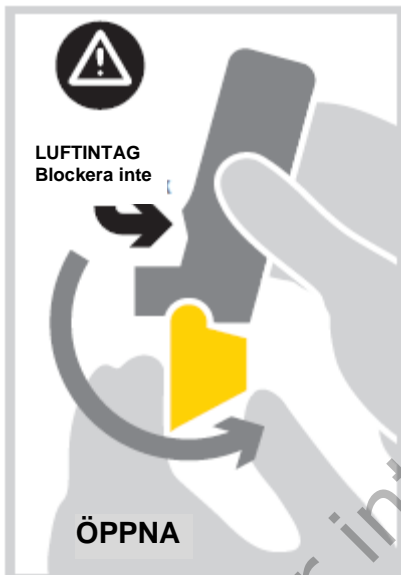
- Kontrollera dosindikatorn för att se att inhalatorn innehåller 60 doser.
- Anteckna det datum då du öppnar foliepåsen, på inhalatorns etikett.
- Du behöver inte skaka inhalatorn innan du använder den.

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 torcka av inhalatorns munstycke efter användning med en torr duk eller pappersservett.

När det är dags att börja använda en ny Airexar 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 Airexar 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 Airexar Spiromax under lång tid, ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal. Skälet till detta är att användning av för stor mängd Airexar Spiromax kan minska mängden steroidhormoner som produceras av dina binjurar.

Om du har glömt att använda Airexar Spiromax

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

Om du slutar att använda Airexar Spiromax

Det är mycket viktigt att du tar Airexar 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 Airexar Spiromax plötsligt.** Det kan försämra din andning.

Om du plötsligt slutar att ta Airexar Spiromax eller sänker dosen av Airexar 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
- viktnedgång
- 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 Airexar 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 Airexar Spiromax, sluta använda Airexar Spiromax och tala omedelbart om det för din läkare.** Allergiska reaktioner på Airexar 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 Airexar 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 Airexar Spiromax har tagits.** Om detta händer, **sluta att använda Airexar Spiromax-inhalatorn.** Använd din snabbverkande, anfallskuperande inhalator för att förbättra andningen och kontakta omedelbart läkare.
- Airexar 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 Airexar 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 Airexar 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 "Airexar Spiromax innehåller laktos").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Airexar Spiromax är ett inhalationspulver.

Varje Airexar 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

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

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

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