

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerivio Spiromax 50 microgram/500 microgram inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgemeten dosis bevat 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Elke afgegeven dosis (de dosis uit het mondstuk) bevat 45 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 465 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke dosis bevat ongeveer 10 milligram lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit poeder.

Witte inhalator met een semitransparant geel beschermkapje voor het mondstuk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aerivio Spiromax is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Astma

Aerivio Spiromax is geïndiceerd voor de regelmatige behandeling van patiënten met ernstige astma, waarbij het gebruik van een combinatieproduct (inhalatiecorticosteroïde en langwerkende β_2 -agonist) aangewezen is:

- patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een combinatieproduct met een corticosteroïde met een geringere sterkte
- of
- patiënten die al onder controle zijn met een hoge dosis inhalatiecorticosteroïde met een langwerkende β_2 -agonist.

Chronisch obstructief longlijden (COPD)

Aerivio Spiromax is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD, met een voorspelde normale FEV₁-waarde < 60% (voorafgaand aan de bronchodilatator) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die significante symptomen hebben ondanks een regelmatige therapie met een bronchodilatator.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aerivio Spiromax is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Aerivio Spiromax is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen van 12 jaar en jonger, of adolescenten, van 13 tot 17 jaar oud.

Dosering

Wijze van toediening: inhalatie

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Aerivio Spiromax dagelijks moet worden gebruikt, zelfs wanneer ze geen symptomen hebben, om er optimaal voordeel van te hebben.

Patiënten moeten regelmatig door een arts worden geëvalueerd, zodat de sterkte van de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat die ze krijgen optimaal blijft en alleen op medisch advies wordt gewijzigd.

De dosis moet worden getitreerd tot de laagste dosis waarbij de symptomen effectief onder controle blijven. Aerivio Spiromax is niet in de handel verkrijgbaar in sterktes van minder dan 50/500 microgram. Wanneer het aangewezen is om naar beneden te titreren tot een lagere sterkte die niet verkrijgbaar is voor Aerivio Spiromax, moet worden overgeschakeld naar een andere combinatie met vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat die een lagere dosis van de inhalatiecorticosteroïde bevat.

Patiënten moeten een sterkte van de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat krijgen die de aangewezen dosering van fluticasonpropionaat bevat voor de ernst van hun ziekte. Aerivio Spiromax is alleen geschikt voor gebruik bij de behandeling van patiënten met ernstige astma. Als een bepaalde patiënt doseringen nodig heeft die buiten het aanbevolen schema vallen, moeten geschikte doses van een β_2 -agonist en/of corticosteroïde worden voorgeschreven.

Aanbevolen doses:

Astma

Volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Eén inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat tweemaal daags.

Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet overwogen worden of de behandeling van de patiënt dient te worden afgebouwd naar een alternatieve combinatie met vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat die een lagere dosis bevat van de inhalatiecorticosteroïde en daarna tot slot naar alleen een inhalatiecorticosteroïde. Het is belangrijk dat patiënten regelmatig worden geëvalueerd tijdens dosisverlaging.

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond in vergelijking met alleen geïnhaleerd fluticasonpropionaat, gebruikt als aanvankelijke onderhoudstherapie wanneer een of twee van de criteria voor ernst ontbreekt/ontbreken. Over het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerstelijnsbehandeling.

Aerivio Spiromax dient uitsluitend voor de behandeling van patiënten met ernstige astma. Het mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met lichte of matige astma of voor het instellen van een behandeling voor patiënten met ernstige astma, tenzij al eerder was vastgesteld dat een dergelijke hoge dosis corticosteroïde in combinatie met een langwerkende β_2 -agonist noodzakelijk is.

Aerivio Spiromax is niet bedoeld als behandeling van astma wanneer een combinatie met vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat voor het eerst noodzakelijk is. Patiënten dienen te starten met een behandeling met een vaste-dosiscombinatie die een lagere dosis van de corticosteroïde-component bevat en vervolgens wordt de corticosteroïdendosis naar boven getitreerd tot de astma onder controle is. Zodra de astma onder controle is, moeten de patiënten regelmatig worden geëvalueerd en moet de dosis inhalatiecorticosteroïden naar beneden worden getitreerd, zoals aangewezen is om de ziekte onder controle te houden.

Bij patiënten met ernstige astma wordt aanbevolen dat de aangewezen dosering voor inhalatiecorticosteroïden wordt bepaald voordat een combinatie met vaste dosis kan worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

Aerivio Spiromax wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 12 jaar en jonger of bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot 17 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Aerivio Spiromax bij kinderen en adolescenten in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

COPD

Eén inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat tweemaal daags.

Speciale patiëntengroepen

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten of bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Aerivio Spiromax bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening/gebruiksaanwijzingen

Het Spiromax-hulpmiddel is een door de ademhaling geactiveerde, door inspiratoire luchtstroom gedreven inhalator, wat betekent dat de werkzame stoffen worden afgegeven in de luchtwegen wanneer de patiënt door het mondstuk inademt. Patiënten met ernstige astma en COPD bleken in staat te zijn voldoende inspiratoire luchtstroomsnelheid te genereren wanneer ze krachtig inademen door het Spiromax-hulpmiddel om de afgifte van de vereiste therapeutische dosis in de longen mogelijk te maken (zie ook rubriek 5.1 – laatste vijf alinea's).

Vereiste training

Aerivio Spiromax moet correct worden gebruikt voor een effectieve behandeling. Daarom moeten de patiënten het advies krijgen de bijsluiter voor de patiënt zorgvuldig te lezen en de in de bijsluiter vermelde gebruiksaanwijzingen op te volgen. Alle patiënten moeten van de voorschrijvende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg een training krijgen in het gebruik van Aerivio Spiromax, zodat ze begrijpen hoe ze de inhalator correct moeten gebruiken en dat ze bij inhalatie krachtig moeten inademen om de vereiste dosis te krijgen. Het is belangrijk om krachtig te inhaleren om optimale dosering te garanderen.

Het gebruik van Aerivio Spiromax gebeurt in drie eenvoudige stappen: openen, ademen en sluiten, zoals hieronder vermeld.

Openen: houd de Spiromax onderaan vast met het beschermkapje voor het mondstuk aan de onderzijde en open het beschermkapje voor het mondstuk door dat omlaag te klappen tot het volledig geopend is en één klik te horen is.

Ademen: adem rustig uit (zo veel als aangenaam blijft). Adem niet door uw inhalator. Plaats het mondstuk tussen de tanden en sluit de lippen rondom het mondstuk; bijt niet in het mondstuk van de inhalator. Adem **krachtig** en diep in door het mondstuk. Verwijder het Spiromax-hulpmiddel uit de mond en houd de adem gedurende 10 seconden in of zolang als aangenaam blijft voor u.

Sluiten: adem rustig uit en sluit het beschermkapje voor het mondstuk.

De patiënt mag op geen enkel moment de ventilatieopeningen blokkeren of door het Spiromax-hulpmiddel uitademen bij de voorbereiding voor de stap "Ademen". Vóór gebruik hoeft de patiënt de inhalator niet te schudden.

De patiënt moet geadviseerd worden de mond te spoelen met water en het water uit te spuwen en/of de tanden te poetsen na inhalatie (zie rubriek 4.4).

Het is mogelijk dat de patiënt als gevolg van de hulpstof lactose een smaak opmerkt bij het gebruik van Aerivio Spiromax.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Aerivio Spiromax dient uitsluitend voor gebruik bij patiënten met ernstige astma. Het mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen waarvoor een snel- en kortwerkende bronchodilatator noodzakelijk is. Patiënten moet worden geadviseerd hun inhalator die voor de verlichting van een acute astma-aanval moet worden gebruikt, te allen tijde binnen handbereik te houden.

Bij patiënten mag Aerivio Spiromax niet worden ingesteld tijdens een exacerbatie en evenmin wanneer ze astma hebben die aanzienlijk verergerd of acuut verslechtert.

Ernstige bijwerkingen die verband houden met astma en exacerbaties kunnen voorkomen tijdens behandeling met Aerivio Spiromax. Patiënten moet worden gevraagd hun behandeling voort te zetten, maar ze moeten medisch advies inwinnen als astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of verergeren na het instellen van Aerivio Spiromax.

Een toegenomen noodzaak van het gebruik van verlichtende medicatie (kortwerkende bronchodilatoren) of een verminderde reactie op verlichtende medicatie duidt erop dat astma minder onder controle is en dat patiënten door een arts moeten worden geëvalueerd.

Wanneer astma plots en progressief minder onder controle is, is dit mogelijk levensbedreigend en moet de patiënt een dringende medische evaluatie ondergaan. Verhoging van de therapie met corticosteroiden dient te worden overwogen.

Zodra astmasymptomen onder controle zijn, kan overwogen worden de dosis inhalatiecorticosteroiden geleidelijk aan te verlagen en daarom moet worden overgeschakeld naar een alternatieve combinatie met vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat die een lagere dosis van de inhalatiecorticosteroïde bevat. Het is belangrijk dat patiënten regelmatig worden geëvalueerd bij dosisverlaging. De laagste dosis inhalatiecorticosteroiden moet worden gebruikt.

COPD

Voor patiënten met COPD die exacerbaties hebben, is doorgaans behandeling met systemische corticosteroiden aangewezen. Daarom moeten patiënten geïnstrueerd worden medisch advies in te winnen wanneer de symptomen met Aerivio Spiromax verergeren.

Therapie stopzetten

Behandeling met Aerivio Spiromax mag niet abrupt worden gestaakt bij patiënten met astma vanwege het risico op exacerbatie. De therapie moet onder toezicht van een arts worden afgebouwd. Voor patiënten met COPD kan het stopzetten van de therapie ook gepaard gaan met symptomatische decompensatie; toezicht van een arts is aangewezen.

Voorzichtigheid met specifieke ziektes

Aerivio Spiromax moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en een schimmel-, virale of andere infectie van de luchtwegen. De aangewezen behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld, indien geïndiceerd.

In zeldzame gevallen kan Aerivio Spiromax bij hoge therapeutische doses hartaritmieën veroorzaken, bijvoorbeeld supraventriculaire tachycardie, extrasystoles en atriale fibrillatie, en een lichte tijdelijke

verlaging van het kaliumgehalte in serum. Aerivio Spiromax moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of afwijkend hartritme alsook bij patiënten met diabetes mellitus, thyreotoxicose, niet-gecorrigeerde hypokaliëmie en patiënten met predispositie voor lage kaliumgehalten in serum.

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van stijging van de bloedglucosespiegel (zie rubriek 4.8); hiermee dient rekening te worden gehouden bij een voorschrift voor patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Paradoxaal bronchospasme

Na toediening van een dosis kan paradoxaal bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. Aerivio Spiromax moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Bèta 2-adrenoreceptoragonisten

De farmacologische effecten van behandeling met een β_2 -agonist, zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze bij regelmatig gebruik.

Systemische effecten

Systemische effecten kunnen voorkomen met alle inhalatiecorticosteroiden, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. De kans dat deze effecten optreden, is veel kleiner dan met orale corticosteroiden. Tot de mogelijke systemische effecten behoren syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, verminderde botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom, en in zeldzamere gevallen een reeks psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen) (zie de subtitel *Pediatrie patiënten* hieronder voor informatie over de systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen en adolescenten). **Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt geëvalueerd en dat de dosis inhalatiecorticosteroiden wordt verlaagd tot de laagste dosis waarbij astma effectief onder controle blijft.**

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Bijnierfunctie

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroiden kan leiden tot bijniersuppressie en acute bijniercrisis. Er zijn ook zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en acute bijniercrisis beschreven met doses van fluticasonpropionaat tussen 500 en 1000 microgram. Tot de situaties die een acute bijniercrisis zouden kunnen uitlokken, horen trauma, chirurgische ingreep, infectie of een snelle verlaging van de dosering. De symptomen zijn doorgaans vaag en kunnen bestaan uit anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en toevallen. Bijkomende toediening van systemische corticosteroiden dient te worden overwogen tijdens periodes van stress of een electieve chirurgische ingreep.

De voordelen van therapie met geïnhaleerd fluticasonpropionaat zouden de noodzaak van orale steroïden tot een minimum moeten beperken, maar patiënten die overschakelen van orale steroïden kunnen gedurende aanzienlijke tijd het risico blijven lopen op een verminderde bijnierreserve. Daarom moeten deze patiënten met uiterste voorzichtigheid worden behandeld en moet de bijnierschorsfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten die in het verleden met spoed behandeling met een hoge dosis corticosteroiden nodig hadden, kunnen ook een risico lopen. Met deze kans op verminderde reserve dient altijd rekening te worden gehouden in spoedeisende en electieve situaties die wellicht stress veroorzaken, en behandeling met

geschikte corticosteroiden moet overwogen worden. De mate van bijnierstoornis kan het advies van een specialist vereisen voordat electieve procedures plaatsvinden.

Interacties met andere geneesmiddelen

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma aanzienlijk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden. Er is ook een grotere kans op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere krachtige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van systemisch ketoconazol leidt tot een aanzienlijke toename van systemische blootstelling aan salmeterol. Dit kan leiden tot een toename van de incidentie van systemische effecten (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers moet daarom worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische bijwerkingen van behandeling met salmeterol (zie rubriek 4.5).

Luchtweginfecties

In het TORCH-onderzoek werden meer infecties van de onderste luchtwegen (met name pneumonie en bronchitis) gemeld bij patiënten met COPD die tweemaal daags 50/500 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat kregen dan bij placebo alsook in de onderzoeken SCO40043 en SCO100250 waarin een lagere dosis van tweemaal daags 50/250 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat (een dosis die niet is goedgekeurd voor gebruik bij COPD) werd vergeleken met tweemaal daags alleen 50 microgram salmeterol (zie rubriek 4.8 en rubriek 5.1). Een vergelijkbare incidentie van pneumonie in de salmeterol/fluticasonpropionaat-groep werd waargenomen in alle onderzoeken. In TORCH liepen oudere patiënten, patiënten met een lagere *body mass index* ($< 25 \text{ kg/m}^2$) en patiënten met een zeer ernstige ziekte ($\text{FEV}_1 < 30\%$ van de voorspelde waarde) het hoogste risico op het ontwikkelen van pneumonie, ongeacht de behandeling.

Bij patiënten met COPD moeten artsen alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie en andere infecties van de onderste luchtwegen, aangezien de klinische kenmerken van zulke infecties en exacerbatie elkaar vaak overlappen. Als een patiënt met ernstig COPD pneumonie heeft gehad, moet behandeling met Aerivio Spiromax opnieuw worden geëvalueerd.

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk was, is waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroiden kregen. Er zijn bewijzen van een verhoogd risico op pneumonie naarmate de dosis steroïden stijgt, maar geen enkel onderzoek heeft hierover definitief uitsluitsel gegeven.

Er is geen klinisch bewijs dat uitsluitsel geeft over verschillen in klassen met betrekking tot de omvang van het risico op pneumonie bij inhalatiecorticosteroiden.

Bij patiënten met COPD moeten artsen alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie, aangezien de klinische kenmerken van zulke infecties de symptomen van exacerbaties van COPD overlappen. Als een patiënt met ernstig COPD pneumonie heeft gehad, moet de behandeling met Aerivio Spiromax opnieuw worden geëvalueerd.

Tot de risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD horen actief roken, oudere leeftijd, lage *body mass index* (BMI) en ernstig COPD.

Etnische populaties

Gegevens van een groot klinisch onderzoek (het *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART) doen vermoeden dat Afro-Amerikaanse patiënten vergeleken met placebo een hoger risico liepen op ernstige ademhalinggerelateerde voorvallen of overlijden wanneer salmeterol werd gebruikt (zie rubriek 5.1). Het is niet bekend of dit het gevolg was van farmacogenetische of andere factoren. Patiënten van zwart-Afrikaanse

of Afro-Caribische herkomst moet bijgevolg worden gevraagd de behandeling voort te zetten, maar ze moeten medisch advies inwinnen als astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of verergeren tijdens gebruik van Aerivio Spiromax.

Pediatrische patiënten

Aerivio Spiromax is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.2). Let wel dat kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar die hoge doses van fluticasonpropionaat gebruiken (doorgaans ≥ 1000 microgram/dag) in het bijzonder risico kunnen lopen. Systemische effecten kunnen voorkomen, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. Tot de mogelijke systemische effecten horen syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, acute bijniercrisis en groeivertraging bij kinderen en adolescenten, en in zeldzamere gevallen een reeks psychologische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er dient overwogen te worden het kind of de adolescent te verwijzen naar een pediatriesch longspecialist. Aanbevolen wordt de lengte van kinderen die langdurige behandeling krijgen met inhalatiecorticosteroiden regelmatig te controleren. De dosis inhalatiecorticosteroiden moet altijd worden verlaagd tot de laagste dosis waarbij astma effectief onder controle blijft.

Mondinfecties

Vanwege de fluticasonpropionaat-component kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van mond en keel, en in zeldzame gevallen van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als de incidentie van candidiasis van mond en keel kan verlicht worden door na gebruik van het product de mond te spoelen met water en het water uit te spuwen en/of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiasis van mond en keel kan worden behandeld met topische antischimmeltherapie terwijl het gebruik van Aerivio Spiromax wordt voortgezet.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met ernstige lactose-intolerantie dienen dit geneesmiddel met voorzichtigheid te gebruiken en degenen met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. De hulpstof lactose kan kleine hoeveelheden melkeiwit bevatten die allergische reacties kunnen veroorzaken bij degenen met een ernstige overgevoeligheid of allergie voor melkeiwitten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol afzwakken of tegenwerken. Zowel niet-selectieve als selectieve β -blokkers moeten worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om ze te gebruiken. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan voortvloeien uit therapie met een β_2 -agonist. Voorzichtigheid is met name geboden bij acute ernstige astma, aangezien dit effect sterker kan worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die een β -adrenerge stof bevatten, kan een potentieel additief effect hebben.

Salmeterol

Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen gedurende 7 dagen resulteerde in een significante stijging van de blootstelling aan salmeterol in plasma (1,4-voudige C_{max} en 15-voudige AUC). Dit kan resulteren in een toename van de incidentie van andere systemische effecten van behandeling met salmeterol (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met een behandeling met alleen salmeterol of ketoconazol (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten werden niet waargenomen met betrekking tot bloeddruk, hartslag, bloedglucosespiegel en kaliumgehalte in bloed. Gelijktijdige behandeling met ketoconazol leidde niet tot een

toename van de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol of een toename van stapeling van salmeterol bij herhaalde dosering.

De gelijktijdige toediening van ketoconazol moet worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische effecten van behandeling met salmeterol. Mogelijk is er een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, telitromycine, ritonavir).

Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen gedurende 6 dagen resulteerde in een kleine maar niet-statistisch significante stijging van de blootstelling aan salmeterol (1,4-voudige C_{max} en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erytromycine werd niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

Fluticasonpropionaat

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt na inhalatie, vanwege een uitgebreid *first-pass* metabolisme en de sterke systemische klaring door cytochroom P450 3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddelinteracties gemedieerd door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een onderzoek naar interacties bij gezonde personen met intranasaal fluticasonpropionaat verhoogde tweemaal daags 100 mg ritonavir (een zeer krachtige cytochroom P450 3A4-remmer) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat honderden keren, resulterend in opvallend gereduceerde cortisolconcentraties in serum. Er is geen informatie over deze interactie met geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaatgehalten in plasma wordt verwacht. Gevallen van syndroom van Cushing en bijniersuppressie zijn gemeld. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van glucocorticoiden.

In een klein onderzoek met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling van fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere afname van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere krachtige CYP3A-remmers, zoals itraconazol, en matige CYP3A-remmers, zoals erytromycine, wordt ook een verhoging verwacht van de systemische blootstelling van fluticasonpropionaat en het risico op systemische bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden en langdurige behandeling met zulke geneesmiddelen moet, indien mogelijk, worden vermeden.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat salmeterol en fluticasonpropionaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch zijn. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van β_2 -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroïden (zie rubriek 5.3).

Toediening van Aerivio Spiromax bij zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden indien het te verwachten voordeel voor de vrouw groter is dan een mogelijk risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosis van fluticasonpropionaat die nodig is om astma voldoende onder controle te houden, moet worden gebruikt bij de behandeling van zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of salmeterol en fluticasonpropionaat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit onderzoek is gebleken dat salmeterol en fluticasonpropionaat en hun metabolieten in de melk van zogende ratten worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Aerivio Spiromax moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mensen. Dieronderzoek duidde echter niet op effecten van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aerivio Spiromax heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Aangezien Aerivio Spiromax salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen het type en de ernst van bijwerkingen in verband met elk van de werkzame stoffen worden verwacht. Er is geen sprake van bijkomende bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee werkzame stoffen.

Bijwerkingen die verband hielden met salmeterol/fluticasonpropionaat worden hieronder gegeven, vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Frequenties zijn afkomstig van gegevens van klinisch onderzoek. Er werd geen rekening gehouden met de incidentie bij placebo.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis van mond en keel	Vaak
	Pneumonie (bij COPD-patiënten)	Vaak ^{1,3,5}
	Bronchitis	Vaak ^{1,3}
	Candidiasis van de slokdarm	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoelighedsreacties met de volgende manifestaties:	
	Overgevoelighedsreacties van de huid	Soms
	Angio-oedeem (voornamelijk gezichtsoedeem en orofaryngeaal oedeem)	Zelden
	Ademhalingssymptomen (dyspneu)	Soms

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Ademhalingssymptomen (bronchospasme)	Zelden
	Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock	Zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid	Zelden ⁴
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Vaak ³
	Hyperglykemie	Soms ⁴
Psychische stoornissen	Angst	Soms
	Slaapstoornissen	Soms
	Gedragsveranderingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	Zelden
	Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak ¹
	Tremor	Soms
Oogaandoeningen	Cataract	Soms
	Glaucoom	Zelden ⁴
	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
	Tachycardie	Soms
	Hartritmestoornissen (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystoles)	Zelden
	Atriale fibrillatie	Soms
	Angina pectoris	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak ^{2,3}
	Keelirritatie	Vaak
	Heesheid/dysfonie	Vaak
	Sinusitis	Vaak ^{1,3}
	Paradoxaal bronchospasme	Zelden ⁴

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Kneuzingen	Vaak ^{1,3}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen	Vaak
	Traumafracturen	Vaak ^{1,3}
	Artralgie	Vaak
	Myalgie	Vaak

1. Vaak gemeld bij placebo
2. Zeer vaak gemeld bij placebo
3. Meldingen gedurende 3 jaar in een COPD-onderzoek
4. Zie rubriek 4.4
5. Zie rubriek 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische effecten van behandeling met een β_2 -agonist, zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze met regelmatige therapie.

Na toediening van een dosis kan paradoxaal bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. Aerivio Spiromax moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Vanwege de fluticasonpropionaat-component kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van mond en keel, en in zeldzame gevallen van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als de incidentie van candidiasis van mond en keel kan verlicht worden door na gebruik van het product de mond te spoelen met water en het water uit te spuwen en/of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiasis van mond en keel kan worden behandeld met topische antischimmeltherapie terwijl het gebruik van Aerivio Spiromax wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten

Aerivio Spiromax is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.2). Tot mogelijke systemische effecten in deze leeftijdsgroepen horen syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie en groeivertraging bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid, ervaren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek over overdosering met Aerivio Spiromax, niettemin worden hieronder gegevens over overdosering met beide werkzame stoffen gegeven:

Salmeterol

De verschijnselen en symptomen van een overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, stijgingen in systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Als de behandeling met Aerivio Spiromax moet worden gestaakt vanwege een overdosering van de β -agonist-component van het geneesmiddel, moet worden overwogen een passende vervangende steroïdenbehandeling te starten. Ook kan hypokaliëmie optreden en daarom dienen de kaliumgehalten in serum te worden gecontroleerd. Kaliumvervanging moet worden overwogen.

Fluticasonpropionaat

Acuut: acute inhalatie van hogere dan de aanbevolen doses fluticasonpropionaat kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de bijnierfunctie. Spoedeisende maatregelen zijn hiervoor niet nodig, aangezien de bijnierfunctie zich binnen enkele dagen herstelt, zoals blijkt uit metingen van de cortisolspiegel in plasma.

Chronische overdosering: de bijnierreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met systemische corticosteroïden kan noodzakelijk zijn. Na stabilisatie moet de behandeling worden voortgezet met een inhalatiecorticosteroïde in de aanbevolen dosis. Zie rubriek 4.4: "Bijnierfunctie".

In gevallen van zowel acute als chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet therapie met Aerivio Spiromax worden voortgezet in een geschikte dosis om de symptomen onder controle te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenerge middelen in combinatie met corticosteroïden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinerge middelen, ATC-code: R03AK06

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Aerivio Spiromax bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die verschillende werkingen bezitten. De respectieve werkingsmechanismen van beide werkzame stoffen worden hieronder beschreven.

Salmeterol:

Salmeterol is een selectieve, langwerkende (12 uur) β_2 -adrenoceptoragonist met een lange zijketen die bindt aan de *exoreceptor-site*.

Salmeterol produceert een langere bronchodilatatie, die ten minste 12 uur duurt, dan de aanbevolen doses van conventionele kortwerkende β_2 -agonisten.

Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat gegeven als inhalatie in de aanbevolen doses heeft een ontstekingsremmende glucocorticoïde werking in de longen, resulterend in een afname van de symptomen en exacerbaties van astma, en met minder bijwerkingen dan bij systemische toediening van corticosteroïden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De hieronder beschreven onderzoeken (GOAL, TORCH en SMART) werden uitgevoerd met deze zelfde vaste dosiscombinatie, salmeterolxinafoaat en fluticasonpropionaat, maar bestudeerde een eerder goedgekeurd product; de beschreven onderzoeken werden niet uitgevoerd met Aerivio Spiromax.

Salmeterol/fluticasonpropionaat – klinisch onderzoek naar astma

Een twaalf maanden durend onderzoek (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) bij 3416 volwassen en adolescente patiënten met persisterende astma vergeleek de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat versus monotherapie met een inhalatiecorticosteroïde (fluticasonpropionaat) om na te gaan of de doelen van astmacontrole konden worden bereikt. De behandeling werd om de 12 weken

verhoogd tot ****totale controle** of de hoogste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel was bereikt. GOAL toonde aan dat bij meer patiënten behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat astmacontrole werd bereikt dan bij patiënten behandeld met inhalatiecorticosteroiden (ICS) alleen; het onder controle brengen werd bereikt met een lagere dosis corticosteroiden.

**Goed onder controle gebrachte astma* werd sneller bereikt met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met ICS alleen. Voor 50% van de personen bedroeg de tijd van behandeling tot een eerste afzonderlijke week van *goed onder controle gebrachte astma* 16 dagen voor salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van astmapatiënten die nog niet eerder steroïden hadden gebruikt, bedroeg de tijd tot een afzonderlijke week van *goed onder controle gebrachte astma* 16 dagen bij de behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met 23 dagen na behandeling met ICS.

Uit de algemene onderzoeksresultaten bleek het volgende:

Percentage patiënten die voor astma *goede controle (WC, Well Controlled) en **totale controle (TC, Totally Controlled) bereikten over een periode van 12 maanden				
Behandeling vóór het onderzoek	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen SABA)	78%	50%	70%	40%
Lage dosis ICS (\leq 500 microgram BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
Middelmatige dosis ICS ($>$ 500 tot 1000 microgram BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
Gebundelde resultaten van de 3 behandelingsniveaus	71%	41%	59%	28%

*Astma goed onder controle – minder dan of gelijk aan 2 dagen met een symptoomscore hoger dan 1 (symptoomscore 1 gedefinieerd als ‘symptomen gedurende één korte periode tijdens de dag’), gebruik van SABA op minder dan of gelijk aan 2 dagen en minder dan of gelijk aan 4 keer/week, meer dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die nopen tot wijziging van de therapie

**Totale controle van astma – geen symptomen, geen gebruik van SABA, meer dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die nopen tot wijziging van de therapie

De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat 50/100 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags kan overwogen worden als aanvankelijke onderhoudstherapie bij patiënten met matige, persisterende astma voor wie het essentieel wordt geacht dat astma snel onder controle is (zie rubriek 4.2).

Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met parallele groepen bij 318 patiënten met persisterende astma in de leeftijd van \geq 18 jaar evalueerde de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosis) van salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende twee weken. Uit het onderzoek bleek dat een verdubbeling van de inhalaties van elke sterkte van salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende maximaal 14 dagen leidde tot een kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de β -agonist (tremor – 1 patiënt [1%] versus 0, hartkloppingen – 6 [3%] versus 1 [$<$ 1%], spierkrampen – 6 [3%] versus 1 [$<$ 1%]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroiden (bijvoorbeeld candidiasis van de mond – 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid – 2 [2%] versus 4 [2%]) vergeleken met één inhalatie tweemaal daags. Er dient rekening te worden gehouden met de kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de β -agonist als de arts een verdubbeling van de dosis van salmeterol/fluticasonpropionaat overweegt bij volwassen patiënten die kortstondig (maximaal 14 dagen) aanvullende therapie met inhalatiecorticosteroiden nodig hebben.

Salmeterol/fluticasonpropionaat – klinisch onderzoek naar COPD

TORCH was een 3 jaar durend onderzoek naar het effect van behandeling met 50/500 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder tweemaal daags, 50 microgram salmeterol inhalatiepoeder tweemaal daags, 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) inhalatiepoeder tweemaal daags of placebo op

mortaliteit ongeacht de oorzaak bij patiënten met COPD. COPD-patiënten met een FEV₁-aanvangswaarde (vóór een bronchodilatator) < 60% van de voorspelde normale waarde werden gerandomiseerd naar dubbelblinde medicatie. Gedurende het onderzoek was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bronchodilatatoren en langdurige systemische corticosteroiden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten, ongeacht het stoppen van de onderzoeksmedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar voor salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterol/ fluticasonpropionaat 50/500 N = 1533
Mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar				
Aantal gevallen van overlijden (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risicoratio versus placebo (BI's) p-waarde	N.v.t.	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
Risicoratio fluticasonpropionaat/salmeterol 500/50 versus componenten (BI's) p-waarde	N.v.t.	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N.v.t.

1. Niet significante p-waarde na correctie voor 2 interim-analyses voor de vergelijking van primaire werkzaamheid van een log-rangordeanalyse gestratificeerd voor rookgedrag.

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij personen die werden behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat, hoewel dit geen statistisch significant niveau $p \leq 0,05$ bereikte.

Het percentage patiënten dat overleed binnen 3 jaar als gevolg van oorzaken die verband hielden met COPD bedroeg 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor salmeterol/fluticasonpropionaat.

In vergelijking met behandeling met salmeterol, fluticasonpropionaat (FP) en placebo was het gemiddelde aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar met salmeterol/FP significant verminderd (gemiddelde incidentie in de groep met salmeterol/fluticasonpropionaat is 0,85 vergeleken met 0,97 in de salmeterolgroep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebogroep). Dit kan worden vertaald naar een 25% afname in de incidentie van matige tot ernstige exacerbaties (95%-BI: 19% tot 31%; $p < 0,001$) vergeleken met placebo, 12% afname vergeleken met salmeterol (95%-BI: 5% tot 19%; $p = 0,002$) en 9% afname vergeleken met FP (95%-BI: 1% tot 16%; $p = 0,024$). Salmeterol en FP reduceerden significant de incidentie van exacerbatie vergeleken met placebo met respectievelijk 15% (95%-BI: 7% tot 22%; $p < 0,001$) en 18% (95%-BI: 11% tot 24%; $p < 0,001$).

In vergelijking met placebo was de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten met de *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) verbeterd met alle actieve behandelingen. De gemiddelde verbetering gedurende drie jaar voor salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met placebo was -3,1 eenheden (95%-BI: -4,1 tot -2,1; $p < 0,001$), vergeleken met salmeterol was dit -2,2 eenheden ($p < 0,001$) en vergeleken met FP was dit -1,2 eenheden ($p = 0,017$). Een daling met 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte 3-jaarswaarschijnlijkheid voor het krijgen van pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor salmeterol/fluticasonpropionaat (risicoratio voor salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo: 1,64; 95%-BI: 1,33 tot 2,01; $p < 0,001$). Er

was geen toename in pneumoniegerelateerd overlijden; het aantal gevallen van overlijden tijdens behandeling dat primair werd toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor FP en 8 voor salmeterol/fluticasonpropionaat. Er was geen significant verschil in de kans op botfracturen (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP en 6,3% salmeterol/fluticasonpropionaat); de risicoratio voor salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo: 1,22; 95%-BI: 0,87 tot 1,72; $p = 0,248$.

Uit placebogecontroleerd klinisch onderzoek, over een periode van 6 en 12 maanden, is gebleken dat een regelmatig gebruik van 50/500 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat de longfunctie verbetert en leidt tot een afname van kortademigheid en een verminderd gebruik van medicatie die verlichting biedt.

De onderzoeken SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, replicatieonderzoeken met parallelle groepen waarbij het effect van 50/250 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags (een dosis die niet is goedgekeurd voor de behandeling van COPD in de Europese Unie) werd vergeleken met 50 microgram salmeterol tweemaal daags voor wat betreft het jaarlijkse percentage van matige/ernstige exacerbaties bij personen met COPD met een FEV₁ van minder dan 50% van de voorspelde waarde en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties waren gedefinieerd als verergering van symptomen waarvoor behandeling vereist was met orale corticosteroiden en/of antibiotica of een ziekenhuisopname van de patiënt.

De onderzoeken hadden een inlooperperiode van 4 weken. Tijdens die periode kregen alle personen open-label 50/250 microgram salmeterol/FP om de farmacotherapie van COPD te standaardiseren en de ziekte te stabiliseren voorafgaand aan randomisatie naar geblindeerde onderzoeksmedicatie gedurende 52 weken. Personen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar 50/250 microgram salmeterol/FP (totale ITT $n = 776$) of salmeterol (totale ITT $n = 778$). Vóór de inlooperperiode zetten personen het gebruik van voorafgaande medicatie voor COPD stop, met uitzondering van kortwerkende bronchodilatatoren. Het gelijktijdige gebruik van langwerkende β_2 -agonisten voor inhalatie en anticholinerge geneesmiddelen, combinatieproducten van salbutamol/ipratropiumbromide, orale β_2 -agonisten en theofyllinepreparaten was niet toegestaan tijdens de behandelingsperiode. Orale corticosteroiden en antibiotica waren toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke richtlijnen voor het gebruik. Gedurende de onderzoeken gebruikten de personen salbutamol naar behoefte.

Uit de resultaten van beide onderzoeken bleek dat behandeling met 50/250 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat leidde tot een significant lager jaarlijks percentage van matige/ernstige COPD-exacerbaties vergeleken met salmeterol (SCO40043: respectievelijk 1,06 en 1,53 per persoon per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95%-BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: respectievelijk 1,10 en 1,59 per persoon per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95%-BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$). Vergeleken met salmeterol waren de bevindingen voor de uitkomstmaten voor secundaire werkzaamheid (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijkse percentage van exacerbaties waarvoor orale corticosteroiden nodig waren en FEV₁ vóór de ochtenddosering (VM)) op significante wijze in het voordeel van 50/250 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags. Vergeleken met salmeterol waren de bijwerkingenprofielen vergelijkbaar, met uitzondering van een hogere incidentie van pneumonie en bekende lokale bijwerkingen (candidiasis en dysfonie) in de groep met 50/250 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags. Voorvallen die verband hielden met pneumonie werden gemeld voor 55 (7%) personen in de groep met 50/250 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags en 25 (3%) in de salmeterolgroep. De toegenomen incidentie van gemelde pneumonie met 50/250 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags blijkt vergelijkbaar te zijn met de incidentie gemeld na behandeling met 50/500 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags in TORCH.

Het Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

SMART was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 28 weken durend onderzoek met parallelle groepen in de VS waarbij 13.176 patiënten werden gerandomiseerd naar salmeterol (50 microgram tweemaal daags) en 13.179 patiënten naar placebo naast hun gebruikelijke therapie voor astma. Patiënten werden ingeschreven als ze ≥ 12 jaar oud waren, astma hadden en op dat moment astmamedicatie gebruikten (maar niet een LABA). Het aanvankelijke gebruik van ICS bij inschrijving in het onderzoek werd genoteerd, maar was niet vereist in het onderzoek. Het primaire eindpunt in SMART was

het gecombineerde aantal gevallen van ademhalingsgerelateerd overlijden en ademhalingsgerelateerde levensbedreigende voorvallen.

Belangrijkste bevindingen van SMART: primair eindpunt

Patiëntengroep	Aantal voorvallen van primair eindpunt/aantal patiënten		Relatief risico (95% betrouwbaarheidsintervallen)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
Afro-Amerikaanse patiënten	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

(Het in vet gedrukte risico is statistisch significant bij het 95%-niveau.)

Belangrijkste bevindingen van SMART naar gebruik van inhalatiesteroïden bij aanvang: secundaire eindpunten

	Aantal voorvallen van secundair eindpunt/aantal patiënten		Relatief risico (95% betrouwbaarheidsintervallen)
	salmeterol	placebo	
Ademhalingsgerelateerd overlijden			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Gecombineerde gevallen van astmagerelateerd overlijden of levensbedreigend voorval			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Astmagerelateerd overlijden			
Patiënten die inhalatiesteroïden gebruikten	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Patiënten die geen inhalatiesteroïden gebruikten	9/7049	0/7041	*

(* = kon niet worden berekend omdat er geen voorvallen waren in de placebogroep. Het risico in vet gedrukt is statistisch significant bij het 95%-niveau. De secundaire eindpunten in de tabel hierboven bereikten statistische significantie bij de gehele populatie.) De secundaire eindpunten van gecombineerde gevallen van overlijden of levensbedreigende voorvallen ongeacht de oorzaak, overlijden ongeacht de oorzaak of ziekenhuisopnames ongeacht de oorzaak bereikten geen statistische significantie voor de volledige populatie.

Inspiratoire piekstromsnelheid met behulp van het Spiromax-hulpmiddel

Een gerandomiseerd, open-label cross-overonderzoek werd uitgevoerd bij kinderen en adolescenten met astma (4-17 jaar), volwassenen met astma 18-45 jaar), volwassen met chronisch obstructief longlijden (COPD) (ouder dan 55 jaar) en gezonde vrijwilligers (18-45 jaar) voor een evaluatie van de inspiratoire piekstromsnelheid (PIFR, *peak inspiratory flow rate*) en andere verwante inhalatieparameters na inhalatie uit een Spiromax-hulpmiddel (dat placebo bevatte) vergeleken met inhalatie van een reeds in de handel verkrijgbare inhalator met droog poeder en meerdere doses (dat placebo bevatte). De impact van een optimale training (d.w.z. krachtig inademen bij inhalatie) bij de inhalatietechniek van een inhalator met droog poeder op de inhalatiesnelheid en het volume werd geëvalueerd bij deze groepen personen. Ook de mogelijke verschillen bij de output van inhalatie volgens de gebruikte hulpmiddelen werden geëvalueerd.

De gegevens van het onderzoek duiden erop dat, ongeacht leeftijd en ernst van de onderliggende ziekte, kinderen, adolescenten en volwassenen met astma alsook patiënten met COPD inspiratoire stroomsnelheden konden bereiken met het Spiromax-hulpmiddel die vergelijkbaar waren met de snelheden die werden verkregen met de in de handel verkrijgbare inhalator met droog poeder en meerdere doses. De gemiddelde PIFR die de patiënten met astma of COPD bereikten met een optimale training (d.w.z. krachtige inhalatie) bedroeg meer dan 60 l/min, een stroomsnelheid waarvan bekend is dat hierbij beide bestudeerde hulpmiddelen vergelijkbare hoeveelheden van het geneesmiddel afgeven aan de longen.

Alle personen met astma of COPD bereikten PIFR-waarden van meer dan 60 l/min na optimale training. Het is belangrijk om krachtig in te ademen om optimale dosering te garanderen.

Een stroomsnelheid van meer dan 60 l/min is vereist voor een optimale afgifte van de geneesmiddelen aan de longen door de Spiromax-inhalator met droog poeder en meerdere doses.

Om te garanderen dat patiënten de vereiste PIFR bereiken voor afgifte van de vereiste dosis, moeten ze een training krijgen in het gebruik van het Spiromax-hulpmiddel, inclusief de instructie dat ze krachtig moeten inademen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Aerivio Spiromax wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Aerivio Spiromax bij deze jonge populatie zijn niet vastgesteld. De gegevens die hieronder worden weergegeven, verwijzen naar een lagere dosis van de vaste dosiscombinatie die deze twee werkzame stoffen bevat, een dosis en sterkte die niet verkrijgbaar zijn voor Aerivio Spiromax. De beschreven onderzoeken werden uitgevoerd met een eerder goedgekeurd product dat verkrijgbaar is in drie verschillende sterktes; de onderzoeken werden niet uitgevoerd met Aerivio Spiromax.

In een onderzoek met 158 kinderen van 6 tot 16 jaar met symptomatische astma is de combinatie van salmeterol/fluticasonpropionaat even doeltreffend als een verdubbeling van de dosis van fluticasonpropionaat voor het onder controle brengen van de symptomen en voor de longfunctie. Dit onderzoek was niet bedoeld als onderzoek naar het effect op exacerbaties.

In een 12 weken durend onderzoek met kinderen van 4 tot 11 jaar [n = 257] die werden behandeld met ofwel 50/100 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat of 50 microgram salmeterol + 100 microgram fluticasonpropionaat, beide tweemaal daags, ondervonden beide behandelingsgroepen een verhoging met 14% van de inspiratoire piekstroomsnelheid alsook verbeteringen in de score voor symptomen en het gebruik van 'rescue'-salbutamol. Er waren geen verschillen tussen de twee behandelingsgroepen. Er waren geen verschillen in veiligheidsparameters tussen de twee behandelingsgroepen.

In een 12 weken durend onderzoek met kinderen van 4 tot 11 jaar [n = 203] met persisterende astma en die symptomatisch waren met inhalatiecorticosteroiden die gerandomiseerd werden in een onderzoek met parallele groepen was veiligheid de primaire doelstelling. De kinderen kregen ofwel salmeterol/fluticasonpropionaat (50/100 microgram) of alleen fluticasonpropionaat (100 microgram) tweemaal daags. Twee kinderen die salmeterol/fluticasonpropionaat kregen en 5 kinderen die fluticasonpropionaat kregen, trokken zich terug vanwege verergering van astma. Na 12 weken had geen enkel kind in de twee behandelingsgroepen een abnormaal lage 24-uursuitscheiding van cortisol in urine. Er waren geen andere verschillen in veiligheidsprofiel tussen de twee behandelingsgroepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor farmacokinetische doeleinden kan elke component apart worden beschouwd.

Salmeterol

Salmeterol is lokaal in de long werkzaam. Daarom zijn plasmagehaltes geen indicatie voor therapeutische effecten. Daarnaast zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van salmeterol vanwege de technische moeilijkheden om het geneesmiddel in plasma te beoordelen, gezien de zeer lage

plasmaconcentraties bij therapeutische doses (ongeveer 200 picogram/ml of minder) die worden bereikt na inhalatie.

Fluticasonpropionaat

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkele dosis geïnhaled fluticasonpropionaat bij gezonde personen varieert tussen ongeveer 5 en 11% van de nominale dosis, afhankelijk van de gebruikte inhalator. Bij patiënten met astma of COPD is een mindere mate van systemische blootstelling aan geïnhaled fluticasonpropionaat waargenomen.

Absorptie

Systemische absorptie vindt grotendeels via de longen plaats en is in het begin snel en vervolgens langdurig. De rest van de geïnhalede dosis fluticasonpropionaat kan worden ingeslikt, maar draagt minimaal bij tot systemische blootstelling. Dit komt door de lage oplosbaarheid in water en door presystemische metabolisering, resulterend in een orale beschikbaarheid van minder dan 1%. Er is een lineaire toename in systemische blootstelling bij toename van de geïnhalede dosis.

Distributie

De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (1150 ml/min), een groot distributievolume bij *steady-state* (ongeveer 300 l) en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 8 uur. Binding aan plasma-eiwit bedraagt 91%.

Biotransformatie

Fluticasonpropionaat wordt heel snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is metabolisering tot een inactieve carboxylzuurmetabooliet door het cytochroom P450-enzym CYP3A4. Ook andere niet-geïdentificeerde metaboolieten worden in de feces aangetroffen.

Eliminatie

De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar. Minder dan 5% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van metaboolieten. Het grootste deel van de dosis wordt in de feces uitgescheiden in de vorm van metaboolieten en ongewijzigd geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

Aerivio Spiromax wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Aerivio Spiromax bij deze jonge populatie zijn niet vastgesteld. De gegevens die hieronder worden weergegeven, verwijzen naar een lagere dosis van de vaste dosiscombinatie die deze twee werkzame stoffen bevat, een dosis en sterkte die niet verkrijgbaar zijn voor Aerivio Spiromax.

In een farmacokinetische populatieanalyse van 9 gecontroleerde klinische onderzoeken met 350 patiënten met astma van 4 tot 77 jaar (174 patiënten 4 tot 11 jaar) werd een hogere systemische blootstelling van fluticasonpropionaat gezien na behandeling met inhalatiepoeder van salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 vergeleken met inhalatiepoeder van fluticasonpropionaat 100.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige zorgen ten aanzien van de veiligheid voor menselijk gebruik op basis van dieronderzoek naar salmeterol en fluticasonpropionaat afzonderlijk toegediend, waren effecten die verband hielden met overmatige farmacologische werkingen.

In dieronderzoek naar reproductietoxiciteit is aangetoond dat glucocorticosteroiden tot misvormingen leiden (schisis, skeletafwijkingen). De resultaten van dit experimentele dieronderzoek lijkt niet relevant te zijn voor de mens bij de aanbevolen doses. Dieronderzoek met salmeterol duidde alleen op embryofetale toxiciteit bij hoge blootstellingsniveaus. Na gelijktijdige toediening werd een verhoogde incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige ossificatie van het os occipitale waargenomen bij ratten in doses die in verband worden gebracht met bekende afwijkingen die door glucocorticoiden worden veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van de foliewikkel: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Het beschermkapje voor het mondstuk gesloten houden na verwijdering van de foliewikkel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator is wit met een semitransparant, geel beschermkapje voor het mondstuk. De onderdelen van de inhalator die in aanraking komen met het geneesmiddel/de slijmvliezen zijn vervaardigd van acrylonitril-butadien-styreen (ABS), polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Elke inhalator bevat 60 doses en is in folie gewikkeld.

Verpakkingsgrootten van 1 of 3 inhalatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerivio Spiromax 50 microgram/500 microgram inhalatiepoeder
salmeterol/fluticasonpropionaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgemeten dosis bevat 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Elke afgemeten dosis (de dosis vanuit het mondstuk) bevat 45 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 465 microgram fluticasonpropionaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. **Zie de bijsluiter voor meer informatie.**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder
1 inhalator met 60 doses.
3 inhalatoren met elk 60 doses.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter aandachtig.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruiken volgens de instructies van uw arts.

Voor kant: Niet voor gebruik bij kinderen en jongeren.

Zijkant: Uitsluitend voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Niet voor gebruik bij kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruiken binnen 3 maanden na verwijdering van de foliewikkel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Houd het beschermkapje van het mondstuk gesloten na verwijdering van de foliewikkel.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aerivio Spiromax 50 mcg/500 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Aerivio Spiromax 50 microgram/500 microgram inhalatiepoeder

salmeterol/fluticasonpropionaat

Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees de bijsluiters

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 1 inhalator

6. OVERIGE

Houd het beschermkapje van het mondstuk gesloten en gebruik binnen 3 maanden na verwijdering van de foliewikkel.

Teva B.V.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Aerivio Spiromax 50 microgram/500 microgram
Inhalatiepoeder

salmeterol/fluticasonpropionaat

Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees de bijsluiter aandachtig voor het gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 doses

6. OVERIGE

Uitsluitend voor volwassenen.

Bevat lactose.

Start:

Teva B.V.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiters: informatie voor de patiënt

Aerivio Spiromax 50 microgram/500 microgram inhalatiepoeder salmeterol/fluticasonpropionaat

Lees goed de hele bijsluiters voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiters. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiters

1. Wat is Aerivio Spiromax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Aerivio Spiromax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Aerivio Spiromax bevat twee geneesmiddelen, salmeterol en fluticasonpropionaat:

- Salmeterol is een langwerkende bronchusverwijder. Bronchusverwijders helpen de luchtwegen in de longen open te blijven. Hierdoor kan lucht er gemakkelijker in en uit. Het effect duurt minstens 12 uur.
- Fluticasonpropionaat is een corticosteroïde die de zwelling en irritatie in de longen vermindert.

Uw arts heeft dit geneesmiddel voorgeschreven voor de behandeling van ofwel

- ernstige astma, om aanvallen van kortademigheid en piepende ademhaling te voorkomen, of
- chronisch obstructief longlijden (COPD), om het aantal opflakkingen van symptomen te verminderen.

U moet Aerivio Spiromax elke dag gebruiken, volgens de instructies van uw arts, zodat het goed kan werken om uw astma of COPD onder controle te houden.

Aerivio Spiromax helpt voorkomen dat kortademigheid en piepende ademhaling zich voordoen. Aerivio Spiromax mag echter niet worden gebruikt voor verlichting van een aanval van kortademigheid of piepende ademhaling. Als dit zich voordoet, moet u een snelwerkende ‘verlichtende’ (‘rescue’) inhalator, zoals salbutamol, gebruiken. U moet altijd uw snelwerkende ‘rescue’ inhalator bij u hebben.

Aerivio Spiromax mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van ernstige astma bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder en volwassenen met COPD.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u het volgende heeft:

- hartaandoening, waaronder een onregelmatige of snelle hartslag
- overactieve schildklier
- hoge bloeddruk
- diabetes mellitus (Aerivio Spiromax kan uw bloedsuikerspiegel verhogen)
- laag kaliumgehalte in uw bloed
- tuberculose (TB) nu of in het verleden heeft gehad, of andere longinfecties

Neem contact op met uw arts als u last heeft van wazig zien of andere visuele stoornissen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Aerivio Spiromax nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor andere geneesmiddelen voor astma of geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn. Het is mogelijk dat Aerivio Spiromax niet geschikt is om samen met bepaalde andere geneesmiddelen te gebruiken.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt voordat u Aerivio Spiromax gaat gebruiken:

- bètablokkers (zoals atenolol, propranolol en sotalol). Bètablokkers worden doorgaans gebruikt voor hoge bloeddruk of hartaandoeningen, zoals angina pectoris;
- geneesmiddelen voor het behandelen van infecties (zoals ritonavir, ketoconazol, itraconazol en erytromycine). Sommige van deze geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat de hoeveelheid salmeterol of fluticasonpropionaat in uw lichaam groter wordt. Dit verhoogt het risico op bijwerkingen met Aerivio Spiromax, waaronder onregelmatige hartslag, of kunnen bijwerkingen erger worden;
- corticosteroïden (via de mond of met een injectie). Recent gebruik van deze geneesmiddelen kan tot een groter risico leiden dat Aerivio Spiromax invloed heeft op uw bijniere;
- diuretica, ook wel 'plaspillen' genoemd, die gebruikt worden voor het behandelen van hoge bloeddruk;
- andere bronchusverwijders (zoals salbutamol);
- xanthinegeneesmiddelen, zoals aminofylline en theofylline. Deze worden vaak gebruikt voor het behandelen van astma.

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Aerivio Spiromax vergroten en het kan zijn dat uw arts u zorgvuldig wil controleren als u deze geneesmiddelen gebruikt (waaronder enkele geneesmiddelen voor hiv: ritonavir, cobicistat).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of salmeterol, fluticasonpropionaat of de omgezette vorm hiervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Aerivio Spiromax invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Aerivio Spiromax bevat lactose

Lactose is een soort suiker dat in melk zit. Lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwit die allergische reacties kunnen veroorzaken. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u lactose, andere suikers of melk niet verdraagt of er allergisch voor bent, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Gebruik uw Aerivio Spiromax elke dag tot uw arts u adviseert ermee te stoppen. Neem niet meer dan de aanbevolen dosis. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Stop niet met het gebruik van Aerivio Spiromax en verlaag de dosis van Aerivio Spiromax niet zonder eerst met uw arts te hebben gepraat.
- Aerivio Spiromax moet via de mond in de longen worden geïnhaald.

De aanbevolen dosering is:

Ernstige astma bij volwassenen van 18 jaar en ouder

Eén inhalatie tweemaal daags

Chronisch obstructief longlijden (COPD)

Eén inhalatie tweemaal daags

Als u Aerivio Spiromax gebruikt voor astma, zal uw arts uw symptomen regelmatig willen controleren.

Uw arts zal u helpen om uw astma onder controle te brengen en zal de dosis van dit geneesmiddel aanpassen tot de laagste dosis waarmee uw astma onder controle is. Als uw arts van mening is dat u een lagere dosis nodig heeft dan die met uw Aerivio Spiromax beschikbaar is, is het mogelijk dat uw arts een andere inhalator voorschrijft met dezelfde werkzame stoffen als die van uw Aerivio Spiromax, maar dan met een lagere dosis corticosteroïden. U mag echter niet het aantal inhalaties dat uw arts heeft voorgeschreven wijzigen zonder eerst met uw arts te praten.

Als uw astma verergert of uw ademhaling verslechtert, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u meer last heeft van een piepende ademhaling, u vaker een benauwd gevoel op de borst heeft of uw snelwerkende 'verlichtende' geneesmiddel vaker moet gebruiken, is het mogelijk dat uw luchtwegaandoening verergert en dat u ernstig ziek zou kunnen worden. U moet Aerivio Spiromax blijven gebruiken, maar mag het aantal puffen dat u gebruikt niet verhogen. Raadpleeg uw arts onmiddellijk, want mogelijk heeft u bijkomende behandeling nodig.

Gebruiksaanwijzingen

Training

Uw arts, verpleegkundige of apotheker dient u een training te geven over hoe u uw inhalator moet gebruiken, met inbegrip van hoe een dosis doeltreffend moet worden gebruikt. Deze training is belangrijk om zeker te zijn dat u de dosis ontvangt die u nodig heeft. Als u deze training niet heeft gekregen, vraag dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker te tonen hoe u uw inhalator correct moet gebruiken voordat u die voor het eerst gaat gebruiken.

Af en toe moet uw arts, verpleegkundige of apotheker ook controleren hoe u uw Spiromax-hulpmiddel gebruikt om zeker te zijn dat u het hulpmiddel correct gebruikt en zoals voorgeschreven. Als u Aerivio Spiromax niet correct gebruikt en/of u niet **krachtig** genoeg inademt, kan dit betekenen dat u niet voldoende van het geneesmiddel in uw longen krijgt. Als u niet voldoende geneesmiddel in uw longen krijgt, zal het uw astma of COPD niet helpen zoals zou moeten.

Uw Aerivio Spiromax klaarmaken

Voordat u uw Aerivio Spiromax **voor het eerst** gaat gebruiken, moet u hem als volgt klaarmaken voor gebruik.

- Controleer de dosisindicator om te zien of er 60 inhalaties in de inhalator zitten.
- Noteer op het etiket op de inhalator de datum waarop u de foliezak opende.
- U hoeft niet met uw inhalator te schudden voordat u hem gebruikt.

Hoe neemt u een inhalatie in?

1. **Houd uw inhalator vast** met het halfdoorzichtige, gele beschermkapje voor het mondstuk naar beneden gericht. U hoeft niet te schudden met uw inhalator.



2. Open het beschermkapje voor het mondstuk door het naar beneden te klappen tot u één luide klik hoort. Nu is uw inhalator klaar voor gebruik.



3. Adem behoedzaam uit (zo veel als aangenaam blijft). Niet uitademen door uw inhalator.
4. Plaats het mondstuk tussen uw tanden. U mag niet op het mondstuk bijten. Sluit uw lippen rond het mondstuk. Zorg ervoor dat de ontluchttingsopeningen niet geblokkeerd worden. Adem zo diep mogelijk en zo krachtig mogelijk in door uw mond.

Denk eraan dat het belangrijk is dat u **krachtig** inademt.



5. Houd uw adem 10 seconden lang in of zolang het voor u aangenaam blijft.
6. Verwijder uw inhalator uit uw mond. Het is mogelijk dat u een smaak opmerkt wanneer u inhaleert.
7. **Adem vervolgens behoedzaam uit** (niet door de inhalator uitademen). **Sluit het beschermkapje over het mondstuk.**



Spoel daarna uw mond met water en spuw het uit en/of poets uw tanden. Dit kan helpen om geen spruw te krijgen in uw mond en/of hees te worden.

Probeer niet uw inhalator uit elkaar te nemen, het beschermkapje van het mondstuk te verwijderen of te draaien. Het beschermkapje voor het mondstuk is vastgemaakt aan uw inhalator en mag niet worden verwijderd. Gebruik uw inhalator niet als deze beschadigd is of als het mondstuk is losgekomen van uw inhalator. Open en sluit het beschermkapje voor het mondstuk niet, tenzij u op het punt staat uw inhalator te gebruiken.

Als u het mondstuk opent en sluit zonder dat u een inhalatie neemt, blijft de dosis goed in de inhalator, klaar voor de volgende inhalatie. Het is onmogelijk om per ongeluk extra geneesmiddel of een dubbele dosis met één inhalatie te nemen.

Houd het mondstuk te allen tijde gesloten, tenzij u uw inhalator gaat gebruiken.

Uw inhalator reinigen

Zorg dat uw inhalator droog en schoon blijft.

Indien nodig, kunt u het mondstuk van uw inhalator na gebruik schoonvegen met een droge doek of een tissue.

Wanneer een nieuwe Aerivio Spiromax gebruiken?

- De dosisindicator op de achterzijde van het hulpmiddel toont u hoeveel doses (inhalaties) er over zijn in uw inhalator, te beginnen met 60 inhalaties wanneer hij vol is.



- De dosisindicator toont het aantal inhalaties dat over is met alleen even getallen.
- Voor inhalaties die over zijn vanaf 20 tot '8', '6', '4', '2' worden de getallen in het rood weergegeven op een witte achtergrond. Wanneer de getallen rood worden in het venster, moet u uw arts raadplegen en zorgen dat u een nieuwe inhalator krijgt.

Opmerking:

- Het mondstuk zal nog steeds 'klikken', ook wanneer uw inhalator leeg is. Als u het mondstuk opent en sluit zonder een inhalatie te nemen, zal de dosisindicator dit toch als een geïnhaleerde dosis meetellen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het is belangrijk de inhalator volgens de instructies te gebruiken. Als u per ongeluk meer doses gebruikt dan aanbevolen is, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het is mogelijk dat u merkt dat uw hart sneller slaat dan gewoonlijk en dat u zich beverig voelt. Het is ook mogelijk dat u duizelig wordt, dat u hoofdpijn, zwakke spieren en pijnlijke gewrichten krijgt.

Als u te veel doses van Aerivio Spiromax gedurende lange tijd heeft gebruikt, moet u contact opnemen met uw arts of apotheker, want te veel Aerivio Spiromax gebruiken, kan ertoe leiden dat uw bijnamen minder steroïde hormonen aanmaken.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem gewoon uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is zeer belangrijk dat u uw Aerivio Spiromax elke dag gebruikt volgens de instructies. **Blijf hem gebruiken totdat uw arts u zegt ermee te stoppen. U mag niet stoppen met Aerivio Spiromax of uw dosis ervan plotseling verminderen.** Hierdoor zou uw ademhaling kunnen verslechteren.

Bovendien kan plotseling stoppen met het gebruik van Aerivio Spiromax of verlaging van uw dosis Aerivio Spiromax (in zeer zeldzame gevallen) tot problemen met uw bijniere(n) (bijnierinsufficiëntie) leiden, wat soms bijwerkingen veroorzaakt.

Deze bijwerkingen kunnen de volgende zijn:

- Maagpijn
- Vermoeidheid en verminderde eetlust, misselijkheid
- Misselijkheid en diarree
- Gewichtsverlies
- Hoofdpijn of sufheid
- Lage suikerspiegel in uw bloed
- Lage bloeddruk en epileptische aanvallen (toevallen)

Wanneer uw lichaam onder stress staat, zoals door koorts, trauma (zoals een ongeval of letsel), infectie of chirurgische ingreep, kan bijnierinsufficiëntie verergeren en kunt u een van de bijwerkingen hierboven krijgen.

Als u bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Om deze symptomen te voorkomen, kan uw arts extra corticosteroiden in tabletvorm voorschrijven (zoals prednisolon).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Om de kans op bijwerkingen te beperken, zal uw arts de laagste dosis van deze combinatie van geneesmiddelen voorschrijven om uw astma of COPD onder controle te brengen.

Allergische reacties: het is mogelijk dat u onmiddellijk na het gebruik van Aerivio Spiromax merkt dat uw ademhaling plotseling verslechtert. Het is mogelijk dat u een erge piepende ademhaling heeft en moet hoesten of dat u kortademig bent. U kunt ook jeuk, een uitslag (netelroos) en zwelling (doorgaans van gezicht, lippen, tong of keel) opmerken, of u kunt plotseling voelen dat uw hart zeer snel slaat of dat u een gevoel van flauwte of lichthoofdigheid krijgt (wat kan leiden tot flauwvallen of bewustzijnsverlies). **Als u last krijgt van een van deze effecten of als ze plotseling optreden na gebruik van Aerivio Spiromax, stop dan het gebruik van Aerivio Spiromax en neem onmiddellijk contact op met uw arts.** Allergische reacties op Aerivio Spiromax komen soms voor (ze kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen).

Andere bijwerkingen worden hieronder vermeld:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Hoofdpijn – dit verbetert doorgaans bij voortzetting van de behandeling.
- Meer verkoudheden zijn gemeld bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD).

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Spruw (pijnlijke, roomgele, dikke plekken) in mond en keel. Ook pijnlijke tong en hese stem, en irritatie van de keel. Uw mond spoelen met water en het onmiddellijk uitspuwen en/of uw tanden poetsen na inhalatie van elke dosis van uw geneesmiddel kan/kunnen helpen. Uw arts kan een antischimmelmiddel voorschrijven voor het behandelen van spruw.
- Pijnlijke, gezwollen gewrichten en spierpijn.

- Spierkrampen.

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD):

- Longontsteking (pneumonie) en longinfectie (bronchitis). Vertel het uw arts als u een van de volgende symptomen opmerkt terwijl u Aerivio Spiromax gebruikt, want dit kunnen symptomen van een longinfectie zijn: koorts of koude rillingen, meer slijm en veranderingen in de kleur van het slijm, meer hoesten of meer ademhalingsproblemen.
- Blauwe plekken en botbreuken.
- Ontsteking van de neus- en voorhoofdholtes (sinusitis, een gevoel van druk of een vol gevoel in de neus, wangen en achter de ogen, soms met een kloppende pijn).
- Een daling van het kaliumgehalte in het bloed (het is mogelijk dat u een onregelmatige hartslag, slappe spieren, krampen krijgt).

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

- Stijgingen in de suikerspiegel (glucose) in uw bloed (hyperglykemie). Als u diabetes heeft, is het mogelijk dat de bloedsuikerspiegel vaker moet worden gecontroleerd en dat uw gebruikelijke diabetesbehandeling moet worden aangepast.
- Staar (cataract, troebele lens in het oog).
- Zeer snelle hartslag (tachycardie).
- Zich beverig voelen (tremor) en snelle of onregelmatige hartslag (hartkloppingen) – doorgaans zijn deze onschadelijk en nemen ze af wanneer de behandeling wordt voortgezet.
- Pijn op de borst.
- Zich zorgen maken (hoewel dit effect voornamelijk voorkomt bij kinderen wanneer deze combinatie van geneesmiddelen wordt voorgeschreven, maar in een lagere sterkte).
- Slaapstoornissen.
- Allergische huiduitslag.

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

- **Ademhalingsproblemen of piepende ademhaling die onmiddellijk na gebruik van Aerivio Spiromax verergeren.** Als dit het geval is, **stop dan het gebruik van uw Aerivio Spiromax inhalator.** Gebruik uw snelwerkende ‘verlichtende’ inhalator om u te helpen met uw ademhaling en **neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- Aerivio Spiromax kan invloed hebben op de normale productie van steroïde hormonen in het lichaam, met inname als u langdurig hoge doses heeft gebruikt. De effecten zijn:
 - Vertraagde groei bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
 - Dunner worden van de botten
 - Verhoogde oogdruk (glaucoom)
 - Gewichtstoename
 - Rond (maanvormig) gezicht (syndroom van Cushing)

Uw arts zal u regelmatig controleren op deze bijwerkingen en ervoor zorgen dat u de laagste dosis van deze combinatie van geneesmiddelen neemt om uw astma onder controle te brengen.

- Gedragsveranderingen, zoals ongewoon actief en prikkelbaar zijn (hoewel deze effecten voornamelijk voorkomen bij kinderen wanneer deze combinatie van geneesmiddelen wordt voorgeschreven, maar dan in een lagere sterkte).
- Ongelijkmatige of onregelmatige hartslag of extra hartslag (hartritmestoornissen). Neem contact op met uw arts, maar stop niet met het gebruik van Aerivio Spiromax, tenzij de arts u zegt ermee te stoppen.
- Een schimmelinfectie in de slokdarm, wat problemen bij het slikken kan veroorzaken.

Frequentie niet bekend, maar kunnen ook voorkomen:

- Depressie of agressie (hoewel de kans op deze effecten groter is bij kinderen wanneer deze combinatie van geneesmiddelen wordt voorgeschreven, maar dan in een lagere sterkte).
- Wazig zien.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van uw inhalator na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25 °C. **Het beschermkapje voor het mondstuk gesloten houden na verwijdering van de foliewikkel.**
- **Gebruiken binnen 3 maanden na verwijdering van de foliewikkel.** Noteer op het etiket op de inhalator de datum waarop de foliezak werd geopend.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn salmeterol en fluticasonpropionaat. Elke afgemeten dosis bevat 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat. Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 45 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 465 microgram fluticasonpropionaat.
- De andere stof in dit middel is lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder 'Aerivio Spiromax bevat lactose').

Hoe ziet Aerivio Spiromax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aerivio Spiromax is een inhalatiepoeder.

Elke Aerivio Spiromax inhalator bevat 60 inhalaties en heeft een wit basisgedeelte met een halfdoorzichtig, geel beschermkapje over het mondstuk.

Verpakkingen met 1 en 3 inhalatoren. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

Ελλάδα
Teva Ελλάς Α.Ε.
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

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

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

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

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

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

Norge
Teva 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

Κύπρος
Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/YYYY.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd