

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aerivio Spiromax 50 mikrogramų / 500 mikrogramų/dozėje įkvepiamieji milteliai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje išmatuotoje dozėje yra 50 mikrogramų salmeterolio (salmeterolio ksinafoato pavidalu) ir 500 mikrogramų flutikazono propionato.

Kiekvienoje suvartojamojoje dozėje (iš kandiklio įkvėptoje dozėje) yra 45 mikrogramai salmeterolio (salmeterolio ksinafoato pavidalu) ir 465 mikrogramai flutikazono propionato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje dozėje yra maždaug 10 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Įkvepiamieji milteliai.

Balti milteliai.

Baltas inhaliatorius su pusiau skaidriu geltonu kandiklio dangteliu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aerivio Spiromax skirtas vartoti tik 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems.

Astma

Aerivio Spiromax skirtas sunkia astma sergantiems pacientams reguliariai gydyti, kai tinka vartoti sudėtinį vaistinį preparatą (įkvepiamąjį kortikosteroidą ir ilgai veikiančią β_2 agonistą):

- pacientams, kuriems vartojant mažesnio stiprumo kortikosteroidų sudėtinį vaistinį preparatą liga nėra pakankamai kontroliuojama
arba
- pacientams, kuriems vartojant didelę įkvepiamojo kortikosteroido ir ilgai veikiančio β_2 agonisto dozę liga jau yra kontroliuojama.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL)

Aerivio Spiromax skirtas LOPL sergančių pacientų, kurių $FEV_1 < 60\%$ prognozuojamo normalaus rodiklio (prieš vartojant bronchų plečiamąjį vaistinį preparatą) ir kuriems yra kartojęsi paūmėjimai bei yra reikšmingų simptomų, nepaisant reguliaraus gydymo bronchus plečiančiais vaistiniais preparatais, simptominiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Aerivio Spiromax skirtas tik 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems.

Aerivio Spiromax nėra skirtas vartoti 12 metų ir jaunesniems vaikams ar 13 -17 metų paaugliams.

Dozavimas

Vartojimo būdas: įkvėpti

Pacientus reikia informuoti, kad didžiausiam poveikiui užtikrinti Aerivio Spiromax reikia vartoti kasdien, net jei ligos simptomų nėra.

Gydytojas turi reguliariai iš naujo vertinti pacientų būklę, kad pacientas nuolat vartotų optimalaus stiprumo salmeterolio / flutikazono propionato inhaliatorių ir jį keistų, tik nurodžius medikams. **Reikia parinkti mažiausią dozę, kurią vartojant veiksmingai kontroliuojami ligos simptomai.** Aerivio Spiromax mažesnio nei 50/500 mikrogramų stiprumo rinkai netiekiamas. Kai reikia parinkti mažesnio, rinkoje netiekiamo stiprumo Aerivio Spiromax dozę, reikia vietoj šio preparato skirti kitą fiksuotos dozės salmeterolio ir flutikazono propionato derinį, kurio sudėtyje yra mažesnė įkvėpiamojo kortikosteroido dozė.

Pacientams reikia skirti tokio stiprumo salmeterolio / flutikazono propionato inhaliatorių, kuriuo būtų galima tinkamai dozuoti flutikazono propionatą pagal jų ligos sunkumą. Aerivio Spiromax tinka vartoti tik sunkia astma sergančių pacientų gydymui. Jei pacientui reikalingas individualus dozavimas, neatitinkantis rekomenduojamo režimo, reikia skirti tinkamas β_2 agonisto ir (arba) kortikosteroido dozes.

Rekomenduojamos dozės:

Astma

18 metų ir vyresni suaugusieji

Vienas 50 mikrogramų salmeterolio ir 500 mikrogramų flutikazono propionato įkvėpimas du kartus per parą.

Pavykus kontroliuoti ligą, reikia peržiūrėti gydymą ir apsvarstyti galimybę mažinti pacientams dozę, skiriant kito salmeterolio ir flutikazono propionato fiksuotos dozės derinio, kuriame yra mažesnė įkvėpiamojo kortikosteroido dozė ir galiausiai skirti vien įkvėpiamąjį kortikosteroidą. Mažinant gydomąją dozę svarbu reguliariai tikrinti pacientų būklę.

Pradinio palaikomojo gydymo metu, kai nėra vieno ar dviejų ligos sunkumo kriterijų, palyginti su vien įkvėpiamojo flutikazono propionato vartojimu, aiškios naudos nebuvo. Apskritai įkvėpiamieji kortikosteroidai ir toliau yra pirmos eilės gydymas daugumai pacientų.

Aerivio Spiromax skirtas tik pacientams, sergantiems sunkia astma, gydyti. Jo negalima vartoti pacientams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo astma arba gydyti pacientų, sergančių sunkia astma, gydymui pradėti, nebent anksčiau nustatytas didelės dozės tokio kortikosteroido kartu su ilgai veikiančiu β_2 agonistu poreikis.

Aerivio Spiromax nėra skirtas astmai gydyti, kai salmeterolio ir flutikazono propionato fiksuotos dozės derinį reikia vartoti pirmą kartą. Pacientams reikia pradėti gydymą fiksuotos dozės deriniu, į kurį įeina mažesnė kortikosteroido komponento dozė, tada parinkti didesnę dozę kortikosteroido dozės atžvilgiu, kol bus užtikrinta astmos kontrolė. Užtikrinus astmos kontrolę, pacientus reikia reguliariai tikrinti ir, jei reikia, parinkti mažesnę įkvėpiamojo kortikosteroido dozę, kad liga būtų toliau kontroliuojama.

Sunkia astma sergantiems pacientams rekomenduojama nustatyti atitinkamą įkvėpiamojo kortikosteroido dozę ir tik tada skirti bet kurį fiksuotos dozės derinį.

Vaikų populiacija

Aerivio Spiromax nerekomenduojama vartoti 12 metų ir jaunesniems vaikams arba nuo 13 iki 17 metų paaugliams. Aerivio Spiromax saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, neiširti.

Duomenų nėra.

LOPL

Vienas 50 mikrogramų salmeterolio ir 500 mikrogramų flutikazono propionato įkvėpimas du kartus per parą.

Tam tikros pacientų grupės

Pagyvenusiems pacientams arba pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Duomenų apie Aerivio Spiromax vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, nėra.

Vartojimo metodas / vartojimo instrukcija

Spiromax yra kvėpavimu aktyvinamas, įkvepiamo oro srautu valdomas inhaliatorius. Tai reiškia, kad veikliosios medžiagos patenka į kvėpavimo takus pacientui įkvepiant pro kandiklį. Nustatyta, kad visi sunkia astma ir LOPL sergantys pacientai sugeba sukelti pakankamai stiprų įkvepiamo oro srautą gydomajai dozei pro Spiromax prietaisą įkvėpti (taip pat žr. 5.1 skyrių –penkias paskutines pastraipas), kai stipriai įkvėpė pro kandiklį.

Reikalingas mokymas

Kad gydymas būtų veiksmingas, reikia teisingai vartoti Aerivio Spiromax. Todėl pacientus reikia informuoti, kad atidžiai perskaitytų pakuotės lapelį ir laikytųsi jame išsamiai aprašytos vartojimo instrukcijos. Vaisto receptą išrašantis sveikatos priežiūros specialistas turi pamokyti, kaip vartoti Aerivio Spiromax. Būtina užtikrinti, kad pacientai suprastų, kaip teisingai naudoti inhaliatorių ir kad suprastų, jog įkvepiant pro kandiklį būtina įkvėpti stipriai, kad įkvėptų reikiamą dozę. Svarbu įkvėpti visa jėga, kad užtikrinti optimalų dozavimą.

Vartojant Aerivio Spiromax atliekami trys veiksmai: atidengimas, įkvėpimas ir uždengimas, aprašyti toliau.

Atidengkite: laikydami Spiromax kandiklį dangteliu į apačią, atidengkite kandiklio dangtelį lenkdami jį žemyn, kol pasigirs spragtelėjimas.

Įkvėpkite: lengvai iškvėpkite (tiek, kiek patogų). Neiškvėpkite pro inhaliatorių. Įstatykite kandiklį tarp dantų ir sučiaupkite lūpas aplink jį, nesukąskite inhaliatoriaus kandiklio. **Stipriai** ir giliai įkvėpkite pro kandiklį. Ištraukite Spiromax prietaisą iš burnos ir sulaikykite kvėpavimą 10 sekundžių, arba tiek, kiek patogų.

Uždenkite: lėtai iškvėpkite ir uždenkite kandiklio dangtelį.

Pacientams negalima jokių metu uždengti oro angų arba iškvėpti pro Spiromax prietaisą, kai ruošiasi „įkvėpimo“ veiksmui. Prieš naudojant inhaliatorių, pacientams nereikia jo kratyti.

Pacientams taip pat reikia nurodyti, kad po įkvėpimo praskalautų burną vandeniu ir išspjautų vandenį ir (arba) išsivalytų dantis (žr. 4.4 skyrių).

Vartodami Aerivio Spiromax, pacientai gali pajusti pagalbinės medžiagos laktozės skonį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Astma

Aerivio Spiromax skirtas vartoti tik pacientams, sergantiems sunkia astma. Jo negalima vartoti ūminės astmos simptomams gydyti, tokiais atvejais reikia vartoti greitai ir lėtai veikiantį bronchų plečiamąjį vaistinį preparatą. Pacientams reikia nurodyti visada su savimi turėti savo inhaliatorių ūminiam astmos priepuoliui palengvinti.

Pacientams negalima pradėti gydymo Aerivio Spiromax paūmėjimo metu arba jeigu jiems yra reikšmingas astmos paūmėjimas ar ūminis pablogėjimas.

Gydant Aerivio Spiromax gali pasireikšti sunkios su astma susijusios nepageidaujamos reakcijos ir paūmėjimai. Pacientams reikia nurodyti tęsti gydymą, tačiau, jeigu pradėjus vartoti Aerivio Spiromax astmos simptomai tebėra nekontroliuojami arba pablogėja, pacientai turi kreiptis pagalbos į medikus.

Padidėjęs kvėpavimą lengvinančių vaistų (trumpai veikiančių bronchus plečiančių preparatų) poreikis arba sumažėjęs atsakas į kvėpavimą lengvinančius vaistus rodo pablogėjusią astmos kontrolę, ir gydytojas turi patikrinti pacientų būklę.

Staigus ir progresuojantis astmos arba LOPL kontrolės sumažėjimas gali kelti pavojų gyvybei ir būtina nedelsiant patikrinti paciento būklę. Reikia apsvarstyti galimybę sustiprinti gydymą kortikosteroidais.

Kai astmos simptomai yra kontroliuojami, galima apsvarstyti galimybę pamažu mažinti įkvėpamojo kortikosteroido dozę, todėl reikia vietoj šio preparato skirti kitą fiksuotos dozės salmeterolio ir flutikazono propionato derinį, kurio sudėtyje yra mažesnė įkvėpamojo kortikosteroido dozė. Mažinant gydomąją dozę svarbu reguliariai tikrinti pacientų būklę. Reikia skirti mažiausią įkvėpamojo kortikosteroido dozę.

LOPL

LOPL sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia ligos paūmėjimai, paprastai reikalingas gydymas sisteminiais kortikosteroidais, todėl, jei vartojant Aerivio Spiromax pasunkėjo simptomai, pacientams reikia nurodyti kreiptis pagalbos į medikus.

Gydymo nutraukimas

Astma sergantiems pacientams negalima staiga nutraukti gydymo Aerivio Spiromax dėl paūmėjimo rizikos. Gydymo dozę reikia mažinti prižiūrint gydytojui. LOPL sergantiems pacientams gydymo nutraukimas taip pat gali būti susijęs su simptomine dekomensacija ir turi būti prižiūrimas gydytojo.

Atsargumo priemonės sergant tam tikromis ligomis

Aerivio Spiromax reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems aktyvia arba latentine plaučių tuberkulioze ir grybelinėmis, virusinėmis ar kitomis kvėpavimo takų infekcijomis. Jei reikia, būtina nedelsiant pradėti atitinkamą gydymą.

Retai Aerivio Spiromax gali sukelti širdies aritmijas, pvz., supraventrikulinę tachikardiją, ekstrasistoles ir prieširdžių virpėjimą, taip pat lengvą laikiną kalio kiekio kraujyje sumažėjimą, vartojant dideles gydomąsias dozes. Aerivio Spiromax reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra sunkių širdies sutrikimų arba širdies ritmo sutrikimų, taip pat pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, tiroksikoze, nekoreguojama hipokalemija arba pacientams, linkusiems į mažą kalio kiekį serume.

Labai retai nustatytas padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje (žr. 4.8 skyrių), į tai reikia atsižvelgti skiriant šį vaistą pacientams, anksčiau sirgusiems cukriniu diabetu.

Paradoksinis bronchų spazmas

Paradoksinis bronchų spazmas gali pasireikšti kartu su iš karto po vaisto vartojimo padidėjusiu švokštimu ir dusuliu. Paradoksinis bronchų spazmas reaguoja į greitai veikiančių bronchų plečiamąjį vaistinį preparatą ir turi būti nedelsiant gydomas. Reikia nedelsiant nutraukti Aerivio Spiromax vartojimą, įvertinti paciento būklę ir, jeigu reikia, pradėti kitokį gydymą.

β₂ adrenoreceptorių agonistai

Nustatytas gydymo β₂ agonistais farmakologinis poveikis, pvz., drebulys, palpitacijos ir galvos skausmas, tačiau paprastai jis būna laikinas ir reguliariai gydant mažėja.

Sisteminis poveikis

Vartojant visus įkvėpamuosius kortikosteroidus, ypač ilgą laikotarpį skiriant dideles jų dozes, gali pasireikšti sisteminis poveikis. Šis poveikis yra daug mažiau tikėtinas nei vartojant geriamuosius kortikosteroidus. Galimas sisteminis poveikis yra Kušingo sindromas, kušingoidiniai požymiai, antinksčių

slopinimas, kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, katarakta, glaukoma ir rečiau įvairūs psichologiniai ar elgesio reiškiniai, įskaitant psichomotorinį hiperaktyvumą, miego sutrikimus, nerimą, depresiją ar agresyvumą (ypač vaikams) (žr. toliau esantį skyrelį Vaikų populiacija, kur pateikiama informacija apie įkvepiamųjų kortikosteroidų sisteminį poveikį vaikams ir paaugliams). **Todėl svarbu, kad paciento būklė būtų reguliariai pakartotinai įvertinama ir įkvepiamojo kortikosteroido dozė būtų sumažinama iki mažiausios dozės, kurią vartojant astma veiksmingai kontroliuojama.**

Regėjimo sutrikimai

Vartojant sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidus, gali pasireikšti regėjimo sutrikimai. Jeigu pacientui pasireiškia tokie simptomai, kaip miglotas matymas ar kiti regėjimo sutrikimai, reikėtų apsvarstyti, ar nereikėtų nusiųsti paciento oftalmologo konsultacijai, kad šis įvertintų galimas priežastis, nes tai gali būti katarakta, glaukoma arba retosios ligos, kaip antai centrinė serozinė chorioretinopatija (CSC), kurių atvejų buvo užregistruota pavartojus sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidų.

Antinksčių funkcija

Ilgai gydant pacientus didelėmis įkvepiamųjų kortikosteroidų dozėmis gali būti nuslopinta antinksčių veikla ir išsivystyti ūminis antinksčių žievės nepakankamumas. Taip pat aprašyti labai reti atvejai, kai buvo nuslopinta antinksčių veikla ir atsirado ūminis antinksčių žievės nepakankamumas, vartojant nuo 500 iki 1 000 mikrogramų flutikazono propionato dozės. Išprovokuoti ūminį antinksčių žievės nepakankamumą gali tokios būklės, kaip trauma, operacija, infekcija ar staigus dozės sumažinimas. Simptomai paprastai būna neryškūs ir gali pasireikšti anoreksija, skausmais pilve, svorio kritimu, nuovargiu, galvos skausmu, pykinimu, vėmimu, hipotenzija, sąmonės pritemimu, hipoglikemija ir traukuliais. Streso laikotarpiais ar atliekant planinę chirurginę operaciją gali reikėti papildomai vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų.

Gydymo įkvepiamuoju flutikazono propionatu nauda turėtų sumažinti geriamųjų kortikosteroidų poreikį, bet pacientams, kuriems šį preparatą pradeda vartoti vietoj prieš tai vartotų geriamųjų kortikosteroidų, tam tikrą laiką gali išlikti sumažėjusio antinksčių funkcijos rezervo rizika. Todėl reikia ypač atidžiai gydyti šiuos pacientus ir reguliariai stebėti jų antinksčių žievės funkciją. Ši rizika taip pat gali būti pacientams, kuriems anksčiau buvo reikalingas neatidėliotinas gydymas kortikosteroidais. Todėl visada reikia atsižvelgti į liekamojo sutrikimo galimybę stresą galinčių kelti neatidėliotinų ir planinių procedūrų metu bei apsvarstyti galimybę taikyti atitinkamą gydymą kortikosteroidais. Prieš planines procedūras dėl didelio antinksčių sutrikimo gali reikėti specialisto konsultacijos.

Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais

Ritonaviras gali labai padidinti flutikazono propionato koncentraciją plazmoje. Todėl reikia vengti jo vartoti kartu, nebent galima nauda pacientui yra didesnė už sisteminio poveikio kortikosteroidų šalutinio poveikio riziką. Taip pat yra padidėjusi sisteminio nepageidaujamo poveikio rizika, kartu su flutikazono propionatu skiriant kitus stiprius CYP3A inhibitorius (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant ketokonazolo, reikšmingai padidėja salmeterolio sisteminė ekspozicija. Dėl to gali padidėti sisteminio poveikio (pvz., QTc intervalo pailgėjimo ir palpitacijų) dažnis. Todėl skirti kartu su ketokonazolu ar kitais stipriais CYP3A4 inhibitoriais reikia vengti, nebent nauda yra didesnė už potencialiai padidėjusią gydymo salmeteroliu sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką (žr. 4.5 skyrių).

Kvėpavimo takų infekcijos

Atliekant tyrimą TORCH, kuriame dalyvavo LOPL sergantys pacientai, gydomi 50/500 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato doze du kartus per parą, dažniau nustatytos apatinių kvėpavimo takų infekcijos (ypač plaučių uždegimas ir bronchitas) nei gydomiems placebo, taip pat atliekant tyrimus SCO40043 ir SCO100250, kurių metu buvo lyginama mažesnė nepatvirtinta LOPL gydyti 50/250 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato dozė du kartus per parą su 50 mikrogramų salmeterolio du kartus per parą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Panašus plaučių uždegimo dažnis salmeterolio / flutikazono propionato grupėje nustatytas visų tyrimų metu. TORCH tyrimo metu vyresniems pacientams, pacientams, kurių mažesnis kūno masės indeksas ($< 25 \text{ kg/m}^2$) ir pacientams, sergantiems labai sunkia liga (prognozuojamas $\text{FEV}_1 < 30 \%$), buvo didžiausia plaučių uždegimo pasireiškimo rizika, nepriklausomai nuo gydymo.

Gydytojai turi toliau atidžiai stebėti, ar LOPL sergantiems pacientams nepasireiškia plaučių uždegimas ir kitos apatinių kvėpavimo takų infekcijos, nes dažnai tokių infekcijų ir būklės paūmėjimo klinikiniai požymiai sutampa. Jeigu sunkia LOPL sergančiam pacientui pasireiškė plaučių uždegimas, reikia iš naujo įvertinti gydymą Aerivio Spiromax.

Plaučių uždegimas LOPL sergantiems pacientams

LOPL sergantiems pacientams, gydomiems įkvepiamaisiais kortikosteroidais, nustatytas plaučių uždegimo, įskaitant hospitalizacijos reikalaujantį plaučių uždegimą, dažnio padidėjimas. Yra duomenų apie padidėjusią plaučių uždegimo riziką didinant kortikosteroidų dozę, tačiau tai nebuvo galutinai patvirtinta visais tyrimais.

Galutinių klinikinų duomenų apie plaučių uždegimo rizikos dydžio skirtumus tarp įvairių įkvepiamųjų kortikosteroidų preparatų nėra.

Gydytojai turi toliau atidžiai stebėti, ar LOPL sergantiems pacientams nepasireiškia plaučių uždegimas, nes dažnai tokių infekcijų ir būklės paūmėjimo klinikiniai požymiai sutampa. Jeigu sunkia LOPL sergančiam pacientui pasireiškė plaučių uždegimas, reikia iš naujo įvertinti gydymą Aerivio Spiromax.

Tarp plaučių uždegimo rizikos veiksnių LOPL sergantiems pacientams yra rūkymas gydymo metu, vyresnis amžius, mažas kūno masės indeksas (KMI) ir sunki LOPL.

Etninės populiacijos

Didelio klinikinio tyrimo (salmeterolio daugiacentris astmos mokslinis tyrimas SMART) parodė, kad pacientams afroamerikiečiams buvo padidėjusi sunkių su kvėpavimu susijusių reiškinų arba mirčių rizika vartojant salmeterolį, palyginti su placebo (žr. 5.1 skyrių). Nežinoma, ar tai sąlygoja farmakogenetiniai ar kiti veiksniai. Todėl juodaodžiams pacientams afrikiečiams arba afrikiečių kilmės karibiečiams reikia nurodyti tęsti gydymą, tačiau, jeigu vartojant Aerivio Spiromax astmos simptomai tebėra nekontroliuojami arba pablogėja, pacientai turi kreiptis pagalbos į medikus.

Vaikų populiacija

Aerivio Spiromax nėra skirtas vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų (žr. 4.2 skyrių). Tačiau reikia atkreipti dėmesį į tai, kad vaikams ir paaugliams iki 16 metų, vartojantiems dideles flutikazono propionato dozes (paprastai $\geq 1\ 000$ mikrogramų per parą), rizika gali būti ypač didelė. Gali pasireikšti sisteminis poveikis, ypač ilgą laikotarpį skiriant dideles dozes. Galimas sisteminis poveikis: Kušingo sindromas, kušingoidiniai požymiai, antinksčių slopinimas, ūminis antinksčių žievės nepakankamumas ir augimo sulėtėjimas vaikams bei paaugliams ir rečiau – įvairūs psichologiniai ar elgsenos reiškiniai, įskaitant psichomotorinį hiperaktyvumą, miego sutrikimus, nerimą, depresiją ar agresiją. Reikia apsvarstyti galimybę nukreipti vaiką ar paauglį pas vaikų kvėpavimo ligų specialistą. Rekomenduojama reguliariai stebėti ilgą laiką įkvepiamaisiais kortikosteroidais gydomų vaikų ūgį. Įkvepiamojo kortikosteroido dozę visada reikia sumažinti iki mažiausios dozės, kurią vartojant astma yra veiksmingai kontroliuojama.

Burnos infekcijos

Kai kuriems pacientams flutikazono propionato komponentas gali sukelti burnos ir gerklės, rečiau stemplės, paburkimą ir kandidamikozę (pienligę). Burnos ir gerklės paburkimą ir kandidamikozės dažnį galima sumažinti, po vaistinio preparato vartojimo išskalaujant burną vandeniu ir išspjaunant vandenį ir (arba) išsivalant dantis. Simptominę burnos ir gerklės kandidamikozę galima gydyti vietinio poveikio ir priešgrybeliniais vaistais, tęsiant gydymą Aerivio Spiromax.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems yra sunkus laktozės netoleravimas, šio vaisto vartoti reikia atsargiai. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Pagalbinės medžiagos laktozės sudėtyje yra maži kiekiai pieno baltymų, kurie gali sukelti alerginių reakcijų pacientams su sunkia padidėjusio jautrumo reakcija ar alergija pieno baltymams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

β adrenoblokatoriai gali silpninti salmeterolio poveikį arba veikti antagonistiskai. Reikia vengti skirti selektyviuosius ir neselektyviuosius β blokatorius, nebent yra pagrįstų priežasčių juos vartoti. Gydytas Beta agonistai gali sukelti sunkią hipokalemiją. Patartina imtis ypatingų atsargumo priemonių esant sunkiai ūminei astmai, nes kartu taikomas gydymas ksantino dariniais, steroidais ir diuretikais gali sustiprinti šį poveikį.

Vartojimas kartu su kitais β adrenerginiiais vaistiniaisiais preparatais gali turėti potencialiai adityvų poveikį.

Salmeterolis

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

15 sveikų tiriamųjų 7 dienas kartu vartojant ketokonazolą (400 mg per burną kartą per parą) ir salmeterolį (50 mikrogramų, įkvepiant du kartus per parą), reikšmingai padidėjo salmeterolio ekspozicija plazmoje (1,4 karto C_{max} ir 15 kartų AUC). Dėl to gali padidėti gydymo salmeteroliu kito sisteminio poveikio (pvz., QTc intervalo ir palpitacijų) dažnis, palyginti su vien gydymu salmeteroliu ar ketokonazolu (žr. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingo poveikio kraujospūdžiui, širdies ritmui, gliukozės kiekiui kraujyje ir kalio kiekiui kraujyje nenustatyta. Vartojant kartu su ketokonazolu, salmeterolio pusinės eliminacijos laikas ir salmeterolio kaupimasis po kartotinio vaisto vartojimo nepadidėjo.

Skirti kartu su ketokonazolu reikia vengti, nebent nauda yra didesnė už potencialiai padidėjusią gydymo salmeteroliu sisteminio poveikio riziką. Tikėtina panaši sąveikos su kitais stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., itrakonazolu, telitromicinu, ritonaviru) rizika.

Vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriai

15 sveikų tiriamųjų 6 dienas kartu vartojant eritromiciną (500 mg per burną tris kartus per parą) ir salmeterolį (50 mikrogramų, įkvepiant du kartus per parą), nedaug, bet nestatistiškai reikšmingai padidėjo salmeterolio ekspozicija (1,4 karto C_{max} ir 1,2 karto AUC). Vartojimas kartu su eritromicinu nebuvo susijęs su sunkiu nepageidaujamu poveikiu.

Flutikazono propionatas

Normaliomis sąlygomis, įkvėpus vaisto, dėl didelio pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metabolizmo ir didelio sisteminio klirensio, kurį sąlygoja citochromas P450 3A4 žarnyne ir kepenyse pasiekama maža flutikazono propionato koncentracija plazmoje. Todėl kliniškai reikšminga flutikazono propionato sąlygojama vaistų sąveika nėra tikėtina.

Atliekant sąveikos tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, gydomi į nosį vartojamu flutikazono propionatu, 100 mg ritonaviro (labai stipraus citochromo P450 3A4 inhibitoriaus), vartojamo du kartus per parą, padidino flutikazono propionato koncentraciją plazmoje kelis šimtus kartų, tai sąlygojo labai sumažėjusią kortizolio koncentraciją serume. Informacijos apie šią sąveiką vartojant įkvepiamąjį flutikazono propionatą nėra, tačiau tikėtinas didelis flutikazono propionato koncentracijos plazmoje padidėjimas. Nustatyti Kušingo sindromo ir antinksčių slopinimo atvejai. Reikia vengti skirti šį derinį, nebent nauda yra didesnė už padidėjusią sisteminio gliukokortikoidų nepageidaujamo poveikio riziką.

Atliekant nedidelės apimties tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, šiek tiek silpnesnis CYP3A inhibitorius ketokonazolas po vieno įkvėpimo padidino flutikazono propionato ekspoziciją 150 %. Dėl to kortizolio koncentracija plazmoje sumažėjo labiau nei vartojant vien flutikazono propionatą. Taip pat tikėtina, kad vartojant kartu su kitais stipriais CYP3A inhibitoriais, pvz., itrakonazolu, ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, pvz., eritromicinu, padidės sisteminė flutikazono propionato ekspozicija ir sisteminio nepageidaujamo poveikio rizika. Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių ir, jei įmanoma, vengti ilgalaikio gydymo tokiais vaistais.

Tikėtina, kad, kartu taikomas gydymas CYP3A inhibitoriais, įskaitant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra kobicistato, padidins sisteminio šalutinio poveikio riziką. Tokio derinio turi būti vengiama, išskyrus atvejus, kai jo teikiama nauda viršija padidėjusią kortikosteroidų sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką – tokiais atvejais pacientai turi būti stebimi dėl sisteminio kortikosteroidų šalutinio poveikio.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų (apie 300 – 1 000 nėštumų baigčių) nerodo salmeterolio ir flutikazono propionato poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai po β_2 adrenoreceptorių agonistų ir gliukokortikosteroidų vartojimo (žr. 5.3 skyrių).

Galimybę skirti Aerivio Spiromax nėščioms moterims reikia svarstyti tik tada, jei tikėtina nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

Gydant nėščias moteris, turi būti skiriama mažiausia veiksminga flutikazono propionato dozė, reikalinga pakankamai astmos kontrolei užtikrinti.

Žindymas

Nežinoma, ar salmeterolis ir flutikazono propionatas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Tyrimai parodė, kad salmeterolis ir flutikazono propionatas bei jų metabolitai išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Aerivio Spiromax.

Vaisingumas

Duomenų apie žmones nėra. Tačiau tyrimai su gyvūnais salmeterolio ar flutikazono propionato poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Aerivio Spiromax gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Kadangi Aerivio Spiromax sudėtyje yra salmeterolio ir flutikazono propionato, galima tikėtis nepageidaujamų reakcijų pobūdžio ir sunkumo, susijusio su kiekviena iš šių veikliųjų medžiagų. Pavartojus kartu abi veikliąsias medžiagas, papildomų nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su salmeteroliu / flutikazono propionatu, pateikiamos toliau, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Dažnis nustatytas remiantis klinikinių tyrimų duomenimis. Į dažnį placebo grupėje nebuvo atsižvelgiama.

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Burnos ir gerklės kandidamikozė	Dažni
	Plaučių uždegimas (LOPL sergantiems pacientams)	Dažni ^{1,3,5}
	Bronchitas	Dažni ^{1,3}
	Stemplės kandidamikozė	Reti
Imuninės sistemos	Padidėjusio jautrumo reakcijos, pasireiškiančios kaip:	

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
sutrikimai	odos padidėjusio jautrumo reakcijos	Nedažni
	Angioneurozinė edema (daugiausiai veido ir stemplės edema)	Reti
	Kvėpavimo sistemos simptomai (dispnėja)	Nedažni
	Kvėpavimo sistemos simptomai (bronchų spazmas)	Reti
	Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką	Reti
Endokrininiai sutrikimai	Kušingo sindromas, kušingoidiniai požymiai, antinksčių slopinimas, augimo sulėtėjimas vaikams bei paaugliams, kaulų mineralinio tankio sumažėjimas	Reti ⁴
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija	Dažni ³
	Hiperglikemija	Nedažni ⁴
Psichikos sutrikimai	Nerimas	Nedažni
	Miego sutrikimai	Nedažni
	Elgsenos pokyčiai, įskaitant psichomotorinį hiperaktyvumą ir dirglumą (daugiausiai vaikams)	Reti
	Depresija, agresija (daugiausiai vaikams)	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažni ¹
	Drebulys	Nedažni
Akių sutrikimai	Katarakta	Nedažni
	Glaukoma	Reti ⁴
	Miglotas matymas (taip pat žr. 4.4 skyrių)	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Nedažni
	Tachikardija	Nedažni
	Širdies aritmijos (įskaitant supraventrikulinę tachikardiją ir ekstrasistoles).	Reti
	Prieširdžių virpėjimas	Nedažni
	Krūtinės angina	Nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio	Nazofaringitas	Labai dažni ^{2,3}
	Gerklės dirglumas	Dažni

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
sutrikimai	Paburkimas / disfonija	Dažni
	Sinusitas	Dažni ^{1,3}
	Paradoksinis bronchų spazmas	Reti ⁴
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kontūzijos	Dažni ^{1,3}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų mėšlungis	Dažni
	Trauminiai lūžiai	Dažni ^{1,3}
	Artralgija	Dažni
	Mialgija	Dažni

1. Nustatyta dažnai placebo grupėje
2. Nustatyta labai dažnai placebo grupėje
3. Nustatyta per 3 metus LOPL tyrimo metu
4. Žr. 4.4 skyrių
5. Žr. 5.1 skyrių.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Nustatytas gydymo β_2 agonistais farmakologinis poveikis, pvz., drebulys, palpitacijos ir galvos skausmas, tačiau paprastai jis būna laikinas ir reguliariai gydant mažėja.

Paradoksinis bronchų spazmas gali pasireikšti kartu su iš karto po vaisto vartojimo padidėjusiu švokštimu ir dusuliu. Paradoksinis bronchų spazmas reaguoja į greitai veikiančią bronchų plečiamąją vaistinę preparatą ir turi būti nedelsiant gydomas. Reikia nedelsiant nutraukti Aerivio Spiromax vartojimą, įvertinti paciento būklę ir, jeigu reikia, pradėti kitokį gydymą.

Kai kuriems pacientams flutikazono propionato komponentas gali sukelti burnos ir gerklės bei retais atvejais stemplės paburkimą ir kandidamikozę (pienligę). Paburkimą ir burnos bei gerklės kandidamikozės dažnį galima sumažinti, po vaistinio preparato vartojimo išskalaujant burną vandeniu ir išspjaunant vandenį ir (arba) išsivalant dantis. Simptominę burnos bei gerklės kandidamikozę galima gydyti vietinio poveikio ir priešgrybeliniais vaistais, tęsiant gydymą Aerivio Spiromax.

Vaikų populiacija

Aerivio Spiromax nėra skirtas vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų (žr. 4.2 skyrių). Šio amžiaus grupėse galimas sisteminis poveikis: Kušingo sindromas, kušingoidiniai požymiai, antinksčių slopinimas ir augimo sulėtėjimas vaikams bei paaugliams (žr. 4.4 skyrių). Vaikams taip pat gali pasireikšti nerimas, miego sutrikimai ir elgsenos pokyčiai, įskaitant hiperaktyvumą ir dirglumą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie Aerivio Spiromax perdozavimą nėra, tačiau duomenys apie abiejų veikliųjų medžiagų perdozavimą pateikiami toliau:

Salmeterolis

Salmeterolio perdozavimo simptomai yra galvos svaigimas, padidėjęs sistolinis kraujospūdis, drebulys, galvos skausmas ir tachikardija. Jei reikia nutraukti gydymą Aerivio Spiromax dėl vaistinio preparato β agonisto komponento perdozavimo, reikia apsvarstyti galimybę taikyti atitinkamą pakaitinį gydymą steroidais. Taip pat gali pasireikšti hipokalemija, todėl reikia stebėti kalio koncentraciją serume. Reikia apsvarstyti galimybę skirti kalio preparatus.

Flutikazono propionatas

Ūminis: staiga įkvėpus didesnes už rekomenduojamas flutikazono propionato dozes, gali laikinai susilpnėti antinksčių funkcija. Tam skubių priemonių imtis nereikia, nes antinksčių funkcija atsinaujina per kelias dienas; tai rodo kortizolio koncentracija plazmoje.

Lėtinis perdozavimas: reikia stebėti antinksčių funkcijos rezervą ir gali reikėti taikyti gydymą sisteminiu kortikosteroidu. Stabilizavus būklę, reikia tęsti gydymą, vartojant rekomenduojamą įkvėpiamojo kortikosteroido dozę. Žr. 4.4 skyrių. „Antinksčių funkcija“.

Ūminio ir lėtinio flutikazono propionato perdozavimo atvejais reikia tęsti gydymą Aerivio Spiromax, vartojant simptomams kontroliuoti tinkamą dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų, adrenerginiai vaistai derinyje su kortikosteroidais arba kiti vaistai, išskyrus anticholinerginius vaistus, ATC kodas – R03AK06

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Aerivio Spiromax sudėtyje yra salmeterolio ir flutikazono propionato, kurių veikimo būdas skiriasi. Atitinkami abiejų veikliųjų medžiagų veikimo mechanizmai aprašyti toliau.

Salmeterolis:

Salmeterolis yra selektyvusis ilgai (12 val.) veikiantis β_2 adrenoceptorių agonistas, turintis ilgą šoninę grandinę, kuri jungiasi su išorine receptoriaus dalimi.

Salmeterolis sukelia ilgiau, mažiausiai 12 val. trunkantį bronchų išplėtimą nei rekomenduojamos įprasto trumpai veikiančio β_2 agonistų dozės.

Flutikazono propionatas:

Flutikazono propionatas, vartojamas įkvėpiant rekomenduojamas dozes, turi glukokortikoidams būdingą priešuždegiminį poveikį plaučiuose, dėl to sumažėja astmos simptomai bei paūmėjimų dažnis ir rečiau pasireiškia šalutinis poveikis nei kortikosteroidus skiriant sistemiskai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Toliau aprašyti tyrimai (GOAL, TORCH ir SMART) buvo atlikti su tuo pačiu fiksuotu salmeterolio ksinafoato ir flutikazono propionato dozių deriniu, bet jais buvo tiriamas anksčiau registruotas vaistinis preparatas; aprašyti tyrimai nebuvo atlikti su Aerivio Spiromax.

Salmeterolis / flutikazono propionatas – astmos klinikiniai tyrimai

Atliekant dvylikos mėnesių optimalios astmos kontrolės užtikrinimo (angl. *Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) tyrimą, kuriame dalyvavo 3 416 pacientai suaugusieji ir paaugliai, sergantys ilgalaikė

astma, buvo lyginamas salmeterolio / flutikazono propionato bei vien įkvepiamojo kortikosteroido (flutikazono propionato) saugumas ir veiksmingumas, siekiant nustatyti, ar astmos kontrolės tikslai buvo pasiekiami. Gydytas buvo intensyvinamas kas 12 savaičių, kol buvo pasiekta ****bendra kontrolė** arba pasiekta didžiausia tiriamojo vaisto dozė. GOAL duomenimis, daugiau pacientų, gydytų salmeteroliu / flutikazono propionatu, nei pacientų, gydytų vien įkvepiamuoju kortikosteroidu (IKS), buvo užtikrinta astmos kontrolė, ir ši kontrolė buvo išlaikyta skiriant mažesnę kortikosteroidų dozę.

*Gera astmos kontrolę greičiau pavyko užtikrinti gydant salmeteroliu / flutikazono propionatu nei vien IKS. 50 % tiriamųjų gydymo laikas iki pirmosios individualios *geros kontrolės* savaitės buvo 16 dienų salmeterolio / flutikazono propionato grupėje, palyginti su 37 dienomis IKS grupėje. Steroidais dar negydytų astma sergančių žmonių pogrupyje laikas iki individualios *geros kontrolės* savaitės buvo 16 dienų salmeterolio / flutikazono propionato grupėje, palyginti su 23 dienomis po gydymo IKS.

Bendri tyrimo rezultatai parodė:

Pacientų, kuriems astmą pavyko *gerai kontroliuoti (GK) ir **visiškai kontroliuoti (VK) procentinė dalis per 12 mėnesių				
Gydymas iki tyrimo	Salmeterolis / FP		FP	
	GK	VK	GK	VK
IKS nevartojami (vien SABA)	78 %	50 %	70 %	40 %
Maža IKS dozė (≤ 500 mikrogramų beklametazono dipropionato (BDP) arba lygiavertė dozė per parą)	75 %	44 %	60 %	28 %
Vidutinė IKS dozė (nuo > 500 iki 1 000 mikrogramų BDP arba lygiavertė dozė per parą)	62 %	29 %	47 %	16 %
Jungtiniai visų 3 gydymo lygių rezultatai	71 %	41 %	59 %	28 %

*Gera kontroliuojama astma; 2 arba mažiau dienų, kai simptomų balas viršijo 1 (simptomų balas 1 apibrėžiamas kaip „vieno trumpo laikotarpio per dieną simptomai“), SABA vartojami 2 arba mažiau dienų ir 4 arba mažiau kartų per savaitę, 80 % arba didesnis prognozuojamas rytinis didžiausias iškvepiamas srautas, naktimis neprabundama, nėra paūmėjimų ir nėra šalutinio poveikio, dėl kurio reikėtų keisti gydymą
****Bendra astmos kontrolė** - simptomų nėra, SABA nevartojami, 80 % arba didesnis prognozuojamas rytinis didžiausias iškvepiamas srautas, naktimis neprabundama, nėra paūmėjimų ir nėra šalutinio poveikio, dėl kurio reikėtų keisti gydymą

Šio tyrimo rezultatai rodo, kad 50/100 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato vartojimą du kartus per parą galima laikyti pradiniu palaikomuoju gydymu pacientams, sergantiems persistuojančia astma, kuriems būtina greitai kontroliuoti astmą (žr. 4.2 skyrių).

Atliekant dvigubai koduotą, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių tyrimą, kuriame dalyvavo 318 ilgalaike astma sergančių ≥18 metų pacientų, buvo vertinamas salmeterolio / flutikazono propionato dviejų įkvėpimų per parą (dvigubos dozės) saugumas ir toleravimas dvi savaites. Tyrimas parodė, kad įkvepiant dvigubą dozę kiekvieno stiprumo salmeterolio / flutikazono propionato ne ilgiau kaip 14 dienų, šiek tiek padaugėjo su β agonistu susijusių nepageidaujamų reiškinių (drebulys – 1 pacientui [1 %] vs 0, palpitacijos – 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], raumenų mėšlungis – 6 [3 %] vs 1 [< 1 %]) ir buvo panašus su įkvepiamuoju kortikosteroidu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis (pvz., burnos kandidamiozė – 6 [6 %] vs 16 [8 %], paburkimas – 2 [2 %] vs 4 [2 %]), palyginti su vienu įkvėpimu du kartus per parą. Reikia atsižvelgti į nedidelį su β agonistu susijusių nepageidaujamų reiškinių padažnėjimą, jei gydytojas svarsto galimybę skirti dvigubą salmeterolio / flutikazono propionato dozę suaugusiems pacientams, kuriems reikalingas papildomas trumpalaikis (iki 14 dienų) gydymas įkvepiamuoju kortikosteroidu.

Salmeterolis / flutikazono propionatas – LOPL klinikiniai tyrimai

TORCH buvo 3 metų tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti gydymo 50/500 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato įkvepiamųjų miltelių du kartus per parą, 50 mikrogramų salmeterolio įkvepiamųjų miltelių du kartus per parą, 500 mikrogramų flutikazono propionato (FP) įkvepiamųjų miltelių du kartus per

parą arba placebo poveikį LOPL sergančių pacientų mirtingumui dėl visų priežasčių. LOPL sergantys pacientai, kurių pradinis (prieš vartojant bronchų plečiamąjį vaistinį preparatą) FEV₁ < 60 % prognozuojamo normalaus rodiklio, buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti dvigubai koduotą vaistą. Tyrimo metu pacientams buvo leidžiamas įprastas LOPL gydymas, išskyrus gydymą kitais įkvepiamaisiais kortikosteroidais, ilgai veikiančiais bronchų plečiamaisiais vaistinėmis preparatais ir ilgai veikiančiais sisteminiais kortikosteroidais. Visiems pacientams buvo nustatyta išgyvenamumo būklė po 3 metų, nepriklausomai nuo tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimo. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtingumo dėl visų priežasčių po 3 metų sumažėjimas salmeterolio / flutikazono propionato vs placebo grupėje.

	Placebas N = 1 524	Salmeterolis 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	50/500 salmeterolio / flutikazono propionato N = 1 533
Mirtingumas dėl visų priežasčių po 3 metų				
Mirčių skaičius (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Santykinė rizika vs placebo (PI) p vertė	N. d.	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
Santykinė rizika 500/50 flutikazono propionato / salmeterolio vs komponentai (PI) p vertė	N. d.	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N. d.

1. Nereikšminga p vertė, pakoregavus pagal 2 tarpines analizes, lyginančias pirminį veiksmingumą atliekant analizę pagal logaritminio rango kriterijų, stratifikuotą pagal rūkymo būklę.

Nustatyta pagerėjusio išgyvenamumo tendencija tiriamiesiems, gydytiems salmeteroliu / flutikazono propionatu, palyginti su placebo, per 3 metus, tačiau statistiškai reikšmingo p ≤ 0,05 lygio nepasiekta.

Pacientų, mirusių per 3 metus dėl su LOPL susijusių priežasčių, procentinė dalis buvo 6,0 % placebo grupėje, 6,1 % salmeterolio grupėje, 6,9 % FP grupėje ir 4,7 % salmeterolio / flutikazono propionato grupėje.

Vidutinis vidutinio sunkumo ar sunkių paūmėjimų skaičius per metus reikšmingai sumažėjo vartojant salmeterolį / flutikazono propionatą (FP), palyginti su gydymu salmeteroliu, FP ir placebo (vidutinis dažnis salmeterolio / flutikazono propionato grupėje 0,85, palyginti su 0,97 salmeterolio grupėje, 0,93 FP grupėje ir 1,13 placebo grupėje). Tai rodo vidutinio sunkumo ar sunkių paūmėjimų dažnio sumažėjimą 25 % (95 % PI: nuo 19 % iki 31 %; p < 0,001), palyginti su placebo, 12 %, palyginti su salmeteroliu (95 % PI: nuo 5 % iki 19 %; p < 0,002) ir 9 %, palyginti su FP (95 % PI: nuo 1 % iki 16 %, p = 0,024). Salmeterolis ir FP reikšmingai sumažino paūmėjimų dažnį, palyginti su placebo, atitinkamai 15 % (95 % PI: nuo 7 % iki 22 %; p < 0,001) ir 18 % (95 % PI: nuo 11 % iki 24 %, p < 0,001).

Su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinamą pagal St. George kvėpavimo sistemos būklės anketą (angl. *St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), pagerino visi aktyvaus gydymo metodai, palyginti su placebo. Vidutinis pagerėjimas per trejus metus salmeterolio / flutikazono propionato grupėje, palyginti su placebo, buvo -3,1 vieneto (95 % PI: nuo -4,1 iki -2,1; p < 0,001), palyginti su salmeteroliu, buvo -2,2 vieneto (p < 0,001) ir, palyginti su FP, buvo -1,2 vieneto (p = 0,017). Sumažėjimas 4 vienetais laikomas kliniškai reikšmingu.

Numatoma tikimybė, kad per 3 metus pasireikš nepageidaujamas reiškinys plaučių uždegimas buvo 12,3 % placebo grupėje, 13,3 % salmeterolio grupėje, 18,3 % FP grupėje ir 19,6 % salmeterolio / flutikazono propionato grupėje (santykinė rizika salmeterolio / flutikazono propionato vs placebo grupėje: 1,64, 95 % PI: nuo 1,33 iki 2,01, p < 0,001). Su plaučių uždegimu susijusių mirčių nepadaugėjo; mirčių gydymo metu, kurios priskiriamos sukeltoms visų pirma plaučių uždegimo, buvo 7 placebo grupėje, 9 salmeterolio grupėje, 13 FP grupėje ir 8 salmeterolio / flutikazono propionato grupėje. Kaulų lūžio tikimybės reikšmingo skirtumo nenustatyta (5,1 % placebo grupėje, 5,1 % salmeterolio grupėje, 5,4 % FP grupėje ir 6,3 % salmeterolio /

flutikazono propionato grupėje; santykinė rizika salmeterolio / flutikazono propionato vs placebo grupėje: 1,22, 95 % PI: nuo 0,87 iki 1,72, $p = 0,248$).

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu per 6 ir 12 mėnesių nustatyta, kad reguliariai vartojant 50/500 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato, pagerėja plaučių funkcija ir sumažėja dusulys bei kvėpavimą lengvinančių vaistų vartojimas.

Tyrimai SCO40043 ir SCO100250 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, lygiagrečių grupių, pasikartojančio modelio tyrimai, kurių metu buvo lyginamas 50/250 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato du kartus per parą (dozė nėra licencijuota LOPL gydyti Europos Sąjungoje) ir 50 mikrogramų salmeterolio du kartus per parą poveikis pagal metinį vidutinio sunkumo / sunkių paūmėjimų dažnį LOPL sergantiems tiriamiesiems, kurių FEV₁ sudarė mažiau nei 50 % prognozuojamo rodiklio ir kuriems anksčiau yra buvę paūmėjimų. Vidutinio sunkumo / sunkūs paūmėjimai buvo apibrėžiami kaip sunkėjantys simptomai, dėl kurių reikėjo taikyti gydymą kortikosteroidais ir (arba) antibiotikais arba ligonių hospitalizaciją.

Tyrimuose buvo 4 savaičių įvadinis laikotarpis, kurio metu visi tiriamieji buvo gydomi 50/250 mikrogramų nekoduoto salmeterolio / FP, kad būtų standartizuota LOPL farmakoterapija ir stabilizuota liga prieš atsitiktinių imčių būdu atrinkant vartoti koduotą tiriamąjį vaistą 52 savaites. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo atrinkti vartoti 50/250 mikrogramų salmeterolio / FP (iš viso ITT $n = 776$) arba salmeterolį (iš viso ITT $n = 778$). Prieš įvadinį laikotarpį tiriamieji nutraukė ankstesnio vaistų nuo LOPL, išskyrus trumpai veikiančių bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų, vartojimą. Gydymo laikotarpiu nebuvo leidžiama tuo pat metu vartoti ilgai veikiančių įkvėpamųjų β_2 agonistų ir anticholinerginių vaistinių preparatų, salbutamolio/ipratropiumo bromido derinio preparatų, geriamųjų β_2 agonistų ir teofilino preparatų. Buvo leidžiama vartoti geriamuosius kortikosteroidus ir antibiotikus ūminiam LOPL paūmėjimų gydymui, vadovaujantis specialiomis vartojimo rekomendacijomis. Visu tyrimų laikotarpiu tiriamieji pagal poreikį vartojo salbutamolį.

Abiejų tyrimų rezultatai parodė, kad gydant 50/250 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato, reikšmingai sumažėjo vidutinio sunkumo / sunkių LOPL paūmėjimų metinis dažnis, palyginti su salmeteroliu (SCO40043: atitinkamai 1,06 ir 1,53 vienam tiriamajam per metus, dažnio santykis 0,70, 95 % PI: nuo 0,58 iki 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: atitinkamai 1,10 ir 1,59 vienam tiriamajam per metus, dažnio santykis 0,70, 95 % PI: nuo 0,58 iki 0,83, $p < 0,001$). Antriniais veiksmingumo rodikliai (laikas iki pirmojo vidutinio sunkumo / sunkaus paūmėjimo, metinis paūmėjimų, kuriems gydyti reikia gerti kortikosteroidus, dažnis ir rytinis FEV₁) prieš dozės vartojimą buvo daug geresni 50/250 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato du kartus per parą vartojusiųjų grupėje nei salmeterolio grupėje. Nepageidaujamų reiškinų duomenys buvo panašūs, išskyrus didesnę plaučių uždegimų ir žinomo vietinio šalutinio poveikio (kandidamikozės ir disfonijos) dažnį 50/250 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato du kartus per parą vartojusiųjų grupėje nei salmeterolio grupėje. Su plaučių uždegimu susiję reiškiniai nustatyti 55 (7 %) tiriamiesiems 50/250 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato du kartus per parą vartojusiųjų grupėje ir 25 (3 %) salmeterolio grupėje. Padidėjęs plaučių uždegimo dažnis vartojant 50/250 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato du kartus per parą yra panašus į dažnį, nustatytą po gydymo 50/500 mikrogramų salmeterolio / flutikazono propionato du kartus per parą tyrimo TORCH metu.

Salmeterolio daugiacentris astmos mokslinis tyrimas (angl. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

SMART buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių 28 savaičių tyrimas, vykdomas JAV, kuriame atsitiktinių imčių būdu 13 176 pacientai buvo atrinkti vartoti salmeterolį (50 mikrogramų du kartus per parą) ir 13 179 pacientai – vartoti placebo, kartu taikant įprastą pacientų astmos gydymą. Buvo įtraukti ≥ 12 metų, astma sergantys ir šiuo metu vaistus nuo astmos (bet ne LABA) vartojantys pacientai. ĮKS vartojimas pradinio įvertinimo metu buvo registruojamas, bet nereikalaujamas tyrimo metu. Pirminė vertinamoji baigtis tyrime SMART buvo bendras su kvėpavimo sistema susijusių mirčių ir su kvėpavimo sistema susijusios gyvybei pavojingų atvejų skaičius.

Pagrindiniai SMART duomenys: pirminė vertinamoji baigtis

Pacientų grupė	Pirminės vertinamosios baigties reiškinų skaičius / pacientų skaičius		Santykinė rizika (95 % pasikliautiniai intervalai)
	salmeterolis	placebas	
Visi pacientai	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91, 2,14)
Pacientai, vartojantys įkvepiamuosius steroidus	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66, 2,23)
Pacientai, nevartojantys įkvepiamųjų steroidų	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87, 2,93)
Pacientai afroamerikiečiai	20/2 366	5/2 319	4,10 (1/54, 10,90)

(Paryškinta rizika yra statistškai reikšminga 95 % lygyje.)

Pagrindiniai tyrimo SMART duomenys pagal įkvepiamųjų steroidų vartojimą pradinio įvertinimo metu: antrinės vertinamosios baigtys

	Antrinės vertinamosios baigties reiškinų skaičius / pacientų skaičius		Santykinė rizika (95 % pasikliautiniai intervalai)
	salmeterolis	placebas	
Su kvėpavimo sistema susijusi mirtis			
Pacientai, vartojantys įkvepiamuosius steroidus	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69, 5,86)
Pacientai, nevartojantys įkvepiamųjų steroidų	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88, 5,94)
Bendras su astma susijusių mirčių arba gyvybei pavojingų atvejų skaičius			
Pacientai, vartojantys įkvepiamuosius steroidus	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60, 2,58)
Pacientai, nevartojantys įkvepiamųjų steroidų	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10, 5,22)
Su astma susijusi mirtis			
Pacientai, vartojantys įkvepiamuosius steroidus	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30, 6,04)
Pacientai, nevartojantys įkvepiamųjų steroidų	9/7 049	0/7 041	*

(* = nebuvo galima suskaičiuoti, nes nebuvo reiškinų placebo grupėje. Paryškinti rizikos skaičiai yra statistškai reikšmingi 95 % lygyje. Aukščiau pateikiamoje lentelėje antrinės vertinamosios baigtys pasiekė statistškai reikšmingą lygį visoje populiacijoje.) Bendro mirties dėl visų priežasčių ar gyvybei pavojingų atvejų skaičiaus, mirties dėl visų priežasčių arba hospitalizacijos dėl visų priežasčių antrinės vertinamosios baigtys nepasiekė statistškai reikšmingo lygio visoje populiacijoje.

Didžiausias pro Spiromax prietaisą įkvepiamo oro srautas

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, atvirasis, kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo astma sergantys vaikai ir paaugliai (4-17 metų), astma sergantys suaugusieji (18-45 metų), lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantys suaugusieji (vyresni nei 55 metų) bei sveiki savanoriai (18-45 metų), kurio tikslas – įvertinti didžiausią įkvepiamo oro srautą (DĖOS) ir kitus susijusius įkvėpimo rodiklius po įkvėpimo pro Spiromax prietaisą (kuriame yra placebo), palyginti su įkvėpimu iš jau parduodamo daugiadožio sausų miltelių inhaliatoriaus (kuriame yra placebo). Buvo vertinama tinkamo išmokymo (t. y., stipriai įkvėpti) įkvėpimo iš sausų miltelių inhaliatoriaus metodikos, įskaitant įkvėpimo greitį ir tūrį, įtaka šiose tiriamųjų grupėse, taip pat buvo vertinami galimi įkvepiamo tūrio skirtumai, naudojant skirtingus prietaisus.

Šio tyrimo duomenys parodė, kad, nepriklausomai nuo amžiaus ir pagrindinės ligos sunkumo, astma sergantys vaikai, paaugliai ir suaugusieji, taip pat LOPL sergantys pacientai sugebėjo pro Spiromax prietaisą įkvėpti oro srautą, kuris buvo panašus į srautą, įkvepiamą pro parduodamą daugiadožį sausų miltelių inhaliatorių. Vidutinis didžiausias įkvepiamo oro srautas (DĖOS), kurį įkvepia tinkamai išmokyti (t. y., stipriai įkvėpti) astma arba LOPL sergantys pacientai, buvo daugiau kaip 60 l/min., t. y., oro srautas, kuriam esant iš abiejų tiriamųjų prietaisų į plaučius patenka panašus vaisto kiekis.

Visi astma arba LOPL sergantys tiriamieji prieš mokymą ir po jo pasiekė didesnes nei 60 l/min. DĖIOS vertes. Svarbu įkvėpti visa jėga, kad užtikrinti optimalų dozavimą.

Didesnis nei 60 l/min. oro srautas, reikalingas vaistui į plaučius patekti pro Spiromax inhaliatorių.

Siekiant užtikrinti, kad pacientai pasiektų DĖIOS, reikalingą reikiamai dozei į plaučius patekti, reikia išmokyti pacientą naudotis Spiromax prietaisu, nurodant, kad būtina įkvėpti stipriai (žr. 4.2 skyrių).

Vaičių populiacija

Aerivio Spiromax nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų. Aerivio Spiromax saugumas ir veiksmingumas šioje jauno amžiaus populiacijoje neištirti. Toliau pateikti duomenys yra pagrįsti fiksuotų dozių derinio, kuriame yra šių dviejų veikliųjų medžiagų, mažesnės dozės vartojimu; tokios dozės ir stiprumo Aerivio Spiromax netiekiamas. Aprašyti tyrimai atlikti su anksčiau registruotu trijų skirtingų stiprumų vaistiniu preparatu; šie tyrimai nebuvo atlikti su Aerivio Spiromax.

Tyrimu, kuriame dalyvavo 158 simptomine astma sergantys 6-16 metų vaikai, nustatyta, kad vertinant simptomų kontrolę ir plaučių funkciją salmeterolio / flutikazono propionato derinys buvo toks pat veiksmingas, kaip ir padvigubinta flutikazono propionato dozė. Šiuo tyrimu nebuvo numatyta tirti, koks yra poveikis paūmėjimams.

12 savaičių trukmės tyrimo metu, kuriame dalyvavo 4-11 metų vaikai [n=257], skiriant salmeterolio/ flutikazono propionato 50/100 du kartus per parą arba 50 mikrogramų salmeterolio + 100 mikrogramų flutikazono propionato du kartus per parą, abiejose gydymo grupėse 14 % padidėjo didžiausias iškvėpimo greitis, palengvėjo simptomai ir pagerėjo salbutamolio, kaip pirmosios pagalbos vaisto, vartojimo rodikliai. Skirtumų tarp dviejų gydymo grupių nebuvo. Saugumo parametrų skirtumų tarp dviejų gydymo grupių nebuvo.

12 savaičių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo 4-11 metų vaikai [n=203], atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į paralelines grupes, sergantys persistuojančia astma ir patiriantys simptomus gydant inhaliuojamu kortikosteroidu, pirminis tikslas buvo saugumo vertinimas. Vaikams du kartus per parą buvo skiriama salmeterolio/ flutikazono propionato (50/100 mikrogramų) arba vien flutikazono propionato (100 mikrogramų). Du vaikai, gydyti salmeteroliu / flutikazono propionatu, ir 5 vaikai, gydyti flutikazono propionatu, pasitraukė iš tyrimo dėl astmos pablogėjimo. Po 12 savaičių nė vienam vaikui nė vienoje gydymo grupėje nenustatyta patologiškai mažo kortizolio išsiskyrimo su šlapimu 24 valandų laikotarpiu. Kitų saugumo duomenų skirtumų tarp gydymo grupių nebuvo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kiekvieno komponento farmakokinetiką galima nagrinėti atskirai.

Salmeterolis

Salmeterolis veikia vietiskai plaučiuose, todėl koncentracija plazmoje nerodo gydomojo poveikio. Be to, duomenų apie salmeterolio farmakokinetiką nepakanka, nes techniškai sunku įvertinti vaisto koncentraciją plazmoje dėl to, kad įkvėpus gydomąsias dozes (maždaug 200 pikogramų/ml ar mažesnes), vaisto koncentracija plazmoje yra labai maža.

Flutikazono propionatas

Vienos įkvėpto flutikazono propionato dozės biologinis prieinamumas sveikiems tiriamiesiems svyravo nuo maždaug 5 iki 11 % vardinės dozės, priklausomai nuo naudojamo inhaliatoriaus. Astma arba LOPL sergantiems pacientams nustatyta mažesnė įkvėpto flutikazono propionato sisteminė ekspozicija.

Absorbicija

Sisteminė absorbcija vyksta daugiausiai pro plaučius ir iš pradžių būna greita, po to lėtesnė. Įkvėptos flutikazono propionato dozės likutį galima praryti, tačiau dėl mažo tirpumo vandenyje ir metabolizmo prieš patenkant į sisteminę kraujotaką prie sisteminės ekspozicijos tai prisideda nežymiai, išgerto vaisto biologinis prieinamumas sudaro mažiau nei 1 %. Didėjant įkvepiamai dozei, sisteminė ekspozicija tiesiškai didėja.

Pasiskirstymas

Flutikazono propionato pasiskirstymui būdingas didelis klirensas plazmoje (1 150 ml/min.), didelis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai (maždaug 300 l) ir galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 8 valandos. Prie plazmos baltymų prisijungia 91 % vaisto dozės.

Biotransformacija

Flutikazono propionatas labai greitai pašalinamas iš sisteminės kraujotakos. Daugiausia flutikazono furoato metabolizuojama, citochromo P450 fermentui CYP3A4 paverčiant jį neaktyviu karboksirūgšties metabolitu. Kiti nenustatyti metabolitai taip pat pašalinami su išmatomis.

Eliminacija

Flutikazono propionato klirensas inkstuose yra nereikšmingas. Mažiau nei 5 % dozės pašalinama su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu. Didžiausia dozės dalis metabolitų ir nepakitusio vaisto pavidalu pašalinama su išmatomis.

Vaikų populiacija

Aerivio Spiromax nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų. Aerivio Spiromax saugumas ir veiksmingumas šioje jauno amžiaus populiacijoje neištirti. Toliau pateikti duomenys yra pagrįsti fiksuotų dozių derinio, kuriame yra šių dviejų veikliųjų medžiagų, mažesnės dozės vartojimu; tokios dozės ir stiprumo Aerivio Spiromax netiekiamas. Aprašyti tyrimai atlikti su anksčiau registruotu trijų skirtingų stiprumų vaistiniu preparatu; šie tyrimai nebuvo atlikti su Aerivio Spiromax.

Populiacijos farmakokinetinė analizė, pagrįsta 9 kontroliuojamais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 350 astma sergančių 4-77 metų pacientų (174 pacientai buvo 4-11 metų), parodė, kad flutikazono propionato sisteminė ekspozicija po gydymo salmeterolio/ flutikazono propionato įkvepiamaisiais milteliais 50/100 buvo didesnė, palyginti su ekspozicija po gydymo flutikazono propionato įkvepiamaisiais milteliais 100.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis su gyvūnais atliktais atskirai vartojamų salmeterolio ir flutikazono propionato tyrimais, vienintelė abejonė dėl saugumo žmonėms buvo susijusi su padidėjusiu farmakologiniu poveikiu.

Gyvūnų reprodukcijos tyrimai parodė, kad gliukokortikosteroidai sukelia išsigimimus (vilko gomurio, skeleto išsigimimus). Tačiau šie eksperimentų su gyvūnais rezultatai neatrodo reikšmingi žmogui, vartojant rekomenduojamas dozes. Su gyvūnais atlikti salmeterolio tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir (arba) vaisiui tik esant didelei ekspozicijai. Po vartojimo kartu, žiurkėms duodant dozes, susijusias su žinomomis gliukokortikoidų sukeliomomis anomalijomis, nustatytas bambos arterijos vietos pakitimas ir nepakankamas pakaušio kaulo sukaulėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Atidengus folijos apvaskalą: 3 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Nuėmus folijos apvaskalą, laikyti kandiklio dangtelį uždengtą.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Inhaliatorius yra baltas, su pusiau skaidriu geltonu kandiklio dangteliu. Su vaistu / gleivine besiliečiančios inhaliatoriaus dalys pagamintos iš akrilonitrilo butadieno stireno (ABS), polietileno (PE) ir polipropileno (PP). Kiekviename inhaliatoriuje yra 60 dozių, jis suvyniotas į foliją.

Pakuotėje yra 1 ar 3 inhaliatoriai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. rugpjūčio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

arba

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberregistruotas vaistinis preparatas

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aerivio Spiromax 50 mikrogramų / 500 mikrogramų/dozėje įkvepiamieji milteliai
Salmeterolum / Fluticasoni propionas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išmatuotoje dozėje yra 50 mikrogramų salmeterolio (salmeterolio ksinafoato pavidalu) ir 500 mikrogramų flutikazono propionato.

Kiekvienoje suvartojamojoje dozėje (iš kandiklio įkvėptoje dozėje) yra 45 mikrogramai salmeterolio (salmeterolio ksinafoato pavidalu) ir 465 mikrogramai flutikazono propionato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Įkvepiamieji milteliai

1 inhaliatorius, kuriame yra 60 dozių.

3 inhaliatoriai, kiekviename iš jų yra 60 dozių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį.

Įkvėpti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.

Priekinis skydelis: Nėra skirtas vartoti vaikams ir paaugliams.

Šoninis skydelis: Skirtas vartoti tik 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems.

Nėra skirtas vartoti vaikams arba paaugliams iki 18 metų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Išėmus iš folijos apvalkalo, suvartoti per 3 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Nuėmus folijos apvalkalą, laikyti kandiklio dangtelį uždengtą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Aerivio Spiromax 50 mcg/500 mcg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FOLIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Aerivio Spiromax 50 mikrogramų / 500 mikrogramų/dozėje įkvepiamieji milteliai

Salmeterolum / Fluticasoni propionas

Įkvėpti

2. VARTOJIMO METODAS

Perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 inhaliatorius

6. KITA

Išėmus iš folijos apvalkalo, laikyti kandiklio dangtelį uždengtą ir suvartoti per 3 mėnesius.

Teva B.V.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

INHALIATORIUS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg/dozėje
Įkvepiamieji milteliai

Salmeterolum / Fluticasoni propionas

Įkvėpti

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 dozių

6. KITA

Tik suaugusiesiems.

Sudėtyje yra laktozės.

Pradžia:

Teva B.V.

Nebereģistrēotais vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Aerivio Spiromax 50 mikrogramų / 500 mikrogramų/dozėje įkvepiamieji milteliai salmeterolis / flutikazono propionatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aerivio Spiromax ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Aerivio Spiromax
3. Kaip vartoti Aerivio Spiromax
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aerivio Spiromax
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Aerivio Spiromax ir kam jis vartojamas

Aerivio Spiromax sudėtyje yra du vaistai: salmeterolis ir flutikazono propionatas:

- Salmeterolis yra ilgai veikiantis bronchų plečiamasis vaistas. Bronchų plečiamieji vaistai padeda išlaikyti atvirus plaučius. Taip oras lengviau į juos patenka ir iš jų išeina. Šis poveikis trunka mažiausiai 12 valandų.
- Flutikazono propionatas yra kortikosteroidas, kuris mažina plaučių tinimą ir dirginimą.

Gydytojas Jums skyrė šį vaistą gydyti vieną iš šių ligų:

- sunkią astmą, kad išvengtumėte dusulio ir švokštimo priepuolių arba
- lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL), kad rečiau paūmėtų simptomai.

Aerivio Spiromax turite vartoti kasdien kaip nurodė gydytojas. Taip užtikrinsite, kad vaistas tinkamai kontroliuoja Jūsų astmą ar LOPL.

Aerivio Spiromax padeda numalšinti prasidedantį dusulį ir švokštimą. Tačiau Aerivio Spiromax negalima vartoti dusulio ar švokštimo priepuoliui palengvinti. Jei taip atsitiko, turite naudoti greitai veikiančio „kvėpavimą lengvinančio“ („gelbstinčio“) vaisto, pvz., salbutamolio, inhaliatorių. Visada turėkite greitai veikiančio „gelbstinčio“ vaisto inhaliatorių su savimi.

Aerivio Spiromax galima naudoti tik 18 metų ir vyresniems suaugusiems sunkiai astmai ir suaugusiųjų LOPL gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Aerivio Spiromax

Aerivio Spiromax vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) salmeteroliui, flutikazono propionatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Aerivio Spiromax, jeigu Jums nustatyta:

- širdies liga, įskaitant nereguliarų arba greitą širdies plakimą;
- padidėjęs skydliaukės aktyvumas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- cukrinis diabetas (Aerivio Spiromax gali didinti cukraus kiekį kraujyje);
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- tuberkuliozė (TB) dabar ar buvo anksčiau arba esamos kitos plaučių infekcijos.

Jeigu pradėtumėte matyti lyg per miglą arba jums pasireikštų kiti regėjimo sutrikimai, kreipkitės į savo gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams arba paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Aerivio Spiromax

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tarp šių vaistų yra kiti vaistai nuo astmos arba bet kurie nereceptiniai vaistai. Aerivio Spiromax gali būti netinkamas vartoti kartu su kitais vaistais.

Jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų, prieš pradėdami vartoti Aerivio Spiromax, apie tai pasakykite gydytojui:

- Beta blokatorių (pvz., atenololio, propranololio ir sotalolio). Beta blokatoriai dažniausiai vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui arba širdies būklėms, pvz., stenokardijai, gydyti.
- Vaistų, vartojamų infekcijoms gydyti (pvz., ritonaviro, ketokonazolo, itrakonazolo ir eritromicino). Kai kurie iš šių vaistų gali didinti salmeterolio ar flutikazono propionato kiekį organizme. Dėl to Jums gali padidėti šalutinio poveikio rizika vartojant Aerivio Spiromax, įskaitant nereguliarų širdies plakimą, arba šalutinis poveikis gali pasunkėti.
- Kortikosteroidų (per burną arba injekcija). Jeigu neseniai vartojote šių vaistų, gali padidėti Aerivio Spiromax poveikio antinksčiams rizika.
- Diuretikų, dar vadinamų „vandens tabletėmis“, vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti.
- Kitų bronchų plečiamųjų vaistų (pvz., salbutamolį).
- Ksantino vaistų, pvz., aminofilino ir teofilino. Jie dažnai vartojami astmai gydyti.

Vartojant kai kuriuos vaistus, gali sustiprėti Aerivio Spiromax poveikis ir, jeigu jūs vartojate tuos vaistus (įskaitant kai kuriuos vaistus nuo ŽIV, pvz., ritonavirą, kobicistatą), jūsų gydytojas gali pageidauti atidžiai stebėti jūsų būklę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nežinoma, ar šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną. Jeigu žindote, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Aerivio Spiromax gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus veikti neturėtų.

Aerivio Spiromax sudėtyje yra laktozės

Laktozė yra tam tikras piene esantis angliavandenis. Laktozės sudėtyje yra maži kiekiai pieno baltymo, kuris gali sukelti alerginių reakcijų. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate laktozės arba esate jai alergiškas, kitų angliavandenių arba pieno, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Aerivio Spiromax

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Vartokite Aerivio Spiromax kasdien, kol gydytojas nurodys nustoti vartoti. Nevartokite didesnės už rekomenduojamą dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Negalima nustoti vartoti Aerivio Spiromax arba mažinti Aerivio Spiromax dozės, nepasitarus su gydytoju.
- Aerivio Spiromax reikia įkvėpti pro burną į plaučius.

Rekomenduojama dozė yra:

Sunki astma 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems

Vienas įkvėpimas du kartus per parą

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL)

Vienas įkvėpimas du kartus per parą

Jeigu vartojate Aerivio Spiromax astmai gydyti, gydytojas norės reguliariai tikrinti simptomus.

Gydytojas padės Jums kontroliuoti astmą ir pakoreguos šio vaisto dozę, parinkdamas mažiausią dozę, kuria kontroliuojama astma. Jeigu gydytojas mano, kad Jums reikalinga mažesnė dozė nei tiekama Aerivio Spiromax, gydytojas gali skirti kitą inhaliatorių, kuriame yra tos pačios veikliosios medžiagos kaip Aerivio Spiromax, tačiau mažesnė kortikosteroido dozė. Tačiau negalima keisti gydytojo Jums skirto įkvėpimų skaičiaus, nepasitarus su gydytoju.

Jeigu pasunkėjo astma arba kvėpavimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jeigu padidėjo švokštimas, padažnėjo krūtinės spaudimas arba Jums reikia vartoti daugiau greitai veikiančio „kvėpavimą lengvinančio“ vaisto, galbūt pablogėjo Jūsų krūtinės būklė ir galite sunkiai susirgti. Turite toliau vartoti Aerivio Spiromax, tačiau nedidinkite įkvėpimų skaičiaus. Iš karto kreipkitės į gydytoją, nes gali prireikti papildomo gydymo.

Vartojimo instrukcija

Apmokymas

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas turi išmokyti Jus, kaip naudotis Jūsų inhaliatoriumi ir kaip veiksmingai įkvėpti dozę. Šis mokymas svarbus užtikrinant, kad įkvėptumėte reikiamą dozę. Jeigu nebuvote to išmokyti, prieš pirmą kartą naudodami inhaliatorių, paprašykite gydytojo, slaugytojo arba vaistininko parodyti Jums, kaip tinkamai naudotis Jūsų inhaliatoriumi.

Be to, Jūsų gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas turi laikas nuo laiko patikrinti, kaip Jūs naudojate Spiromax prietaisą, kad užtikrintų, jog prietaisą Jūs naudojate teisingai ir kaip paskirta. Jei Aerivio Spiromax naudojate neteisingai ir (arba) neįkvėpiate pakankamai **stipriai**, tai gali reikšti, kad į Jūsų plaučius nepatenka pakankamas vaisto kiekis. Jei į Jūsų plaučius nepatenka pakankamas vaisto kiekis, šis vaistas Jums nepadės nuo astmos ar LOPL taip, kaip turėtų.

Aerivio Spiromax paruošimas

Prieš vartodami Aerivio Spiromax **pirmą kartą**, turite paruošti inhaliatorių naudoti kaip nurodyta toliau:

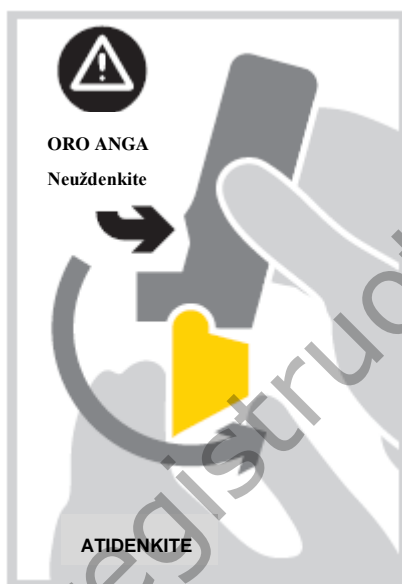
- Patikrinkite, ar dozės indikatorius rodo inhaliatoriuje 60 įkvėpimų.
- Užrašykite datą, kada atplėšėte folijos maišelį, ant inhaliatoriaus etiketės.
- Prieš naudojant inhaliatorių, jo kratyti nereikia.

Kaip įkvėpti

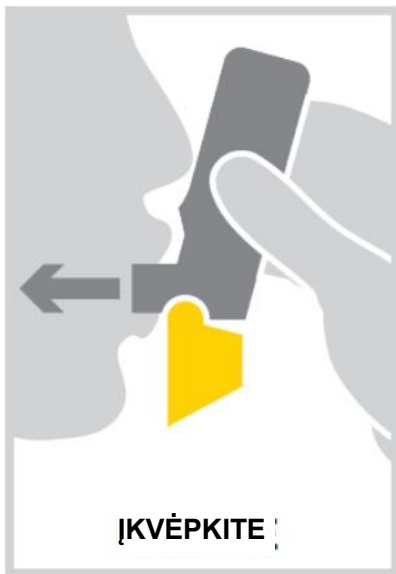
1. **Laikykite savo inhaliatorių** pusiau skaidriu geltonu kandiklio dangteliu į apačią. Nereikia inhaliatoriaus kratyti.



2. Atidenkite kandiklio dangtelį lenkdami jį žemyn, kol pasigirs garsus spragtelėjimas. Dabar Jūsų inhaliatorius paruoštas naudoti.



3. Lengvai iškvėpkite (tiek, kiek patogu). Neiškėpkite pro savo inhaliatorių.
4. Įstatykite kandiklį tarp dantų. Nesukąskite kandiklio. Sučiaupkite lūpas aplink kandiklį. Būkite atsargūs, kad neuždengtumėte oro angų. Įkvėpkite pro burną kiek galima giliau ir stipriau. Atkreipkite dėmesį į tai, kad svarbu įkvėpti **stipriai**.



5. Sulaikykite kvėpavimą 10 sekundžių arba tiek, kiek Jums patogiu.
6. Ištraukite inhaliatorių iš burnos. Įkvėpdami galite pajusti tam tikrą skonį.
7. **Tada lengvai iškvėpkite** (neiškvėpkite pro inhaliatorių). **Uždengkite kandiklio dangtelį.**



Tada praskalaukite burną vandeniu, išspjaukite ir (arba) išsivalykite dantis. Taip galbūt padės išvengti burnos pienligės ir (arba) paburkimo.

Nemėginkite inhaliatoriaus ardyti, nuimti arba sukli kankliklio dangtelio. Kandiklio dangtelis pritvirtintas prie inhaliatoriaus ir jo nuimti negalima. Nenaudokite savo inhaliatoriaus, jei jis yra pažeistas arba jei kandiklis atsiskyrė nuo inhaliatoriaus. Neatidengkite ir neuždengkite kandiklio dangtelio, nebent ketinate naudoti inhaliatorių.

Jei atidengiate ir uždengiate kandiklį neįkvėpdami, dozė bus saugiai laikoma inhaliatoriuje, paruošta kitam įkvėpimui. Neįmanoma netyčia pavartoti per daug vaisto arba dvigubos dozės vieno įkvėpimo metu.

Kandiklį visada laikykite uždengtą, nebent ketinate naudoti inhaliatorių.

Inhaliatoriaus valymas

Laikykite inhaliatorių sausą ir švarų.

Jei reikia, po naudojimo galite nuvalyti inhaliatoriaus kandiklį sausa šluoste ar audiniu.

Kada pradėti naudoti naują Aerivio Spiromax

- Užpakalinėje prietaiso dalyje esantis dozės indikatorius rodo, kiek dozių (įkvėpimų) liko inhaliatoriuje, pradedant nuo 60 įkvėpimų, kai jis yra pilnas.



- Dozės indikatorius rodo likusių įkvėpimų skaičių tik lyginiais skaičiais.
- Kai inhaliacijų lieka 20 ir mažiau, skaičiai „8“, „6“, „4“, „2“, rodomi raudoni baltame fone. Kai skaičiai langelyje tampa raudoni, turite kreiptis į gydytoją ir gauti naują inhaliatorių.

Pastaba:

- Kandiklis vis tiek „spragteli“, net kai inhaliatorius yra tuščias. Jei atidengiate ir uždengiate kandiklį neįkvėpdami, dozės indikatorius vis tiek užregistruos tai kaip įkvėptą dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Aerivio Spiromax dozę?

Svarbu naudoti inhaliatorių kaip nurodyta. Jeigu netyčia pavartojote daugiau dozių nei rekomenduojama, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Galite pastebėti, kad širdis plaka greičiau negu paprastai ir kad Jus krečia drebulys. Jums taip pat gali pasireikšti galvos svaigimas, galvos skausmas, raumenų silpnumas ir sąnarių skausmas.

Jeigu ilgą laiką vartojote per daug Aerivio Spiromax dozių, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Vartojant per daug Aerivio Spiromax, gali sumažėti Jūsų antinksčių gaminamas steroidinių hormonų kiekis.

Pamiršus pavartoti Aerivio Spiromax

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Tiesiog vartokite kitą dozę įprastu metu.

Nustojus vartoti Aerivio Spiromax

Labai svarbu, kad vartotumėte Aerivio Spiromax kasdien kaip nurodyta. **Vartokite vaistą, kol gydytojas nurodys nustoti vartoti. Nenustokite vartoti Aerivio Spiromax arba staiga nesumažinkite dozės.** Kitaip gali pablogėti Jūsų kvėpavimas.

Taip pat, jeigu staiga nustojote vartoti Aerivio Spiromax arba sumažinote jo dozę, tai gali (labai retai) sukelti antinksčių sutrikimus (antinksčių nepakankamumą), kuris kartais turi šalutinį poveikį.

Šalutinis poveikis gali būti bet kuris iš šių reiškinų:

- pilvo skausmas;
- nuovargis ir apetito netekimas, pykinimo pojūtis;
- pykinimas ir viduriavimas;
- svorio kritimas;
- galvos skausmas arba mieguistumas;
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje;

- sumažėjęs kraujospūdis ir traukuliai (priepuoliai).

Kai organizmas patiria stresą, pvz., dėl karščiavimo, traumos (pvz., dėl avarijos ar sužalojimo), infekcijos ar chirurginės operacijos, gali pasunkėti antinksčių nepakankamumas ir Jums gali pasireikšti bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Šiems simptomams išvengti gydytojas gali skirti papildomų kortikosteroidų tabletes forma (pvz., prednizoloną).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinio poveikio tikimybei sumažinti gydytojas Jums skirs mažiausią šio vaistų derinio dozę Jūsų astmai arba LOPL kontroliuoti.

Alerginės reakcijos: galite pastebėti, kad iš karto po Aerivio Spiromax vartojimo staiga pasunkėjo Jūsų kvėpavimas. Jums gali pasireikšti stiprus švokštimas ir kosulys arba dusulys. Taip pat galite pastebėti niežėjimą, išbėrimą (dilgėlinę) ir patinimą (paprastai veido, lūpų, liežuvio ar gerklės) arba galite staiga pajusti, kad Jūsų širdis plaka labai greitai arba jaučiatės silpnai ir svaigsta galva (tai gali sukelti apalpimą ar sąmonės netekimą). **Jeigu Jums pasireiškė bet kuris šis šalutinis poveikis arba jeigu jis pasireiškė staiga pavartojus Aerivio Spiromax, nustokite vartoti Aerivio Spiromax ir nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.** Alerginės reakcijos į Aerivio Spiromax yra nedažnos (jos gali pasireikšti ne mažiau kaip 1 iš 100 žmonių).

Kitas šalutinis poveikis išvardytas toliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas – tęsiant gydymą jis paprastai mažėja.
- Pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), nustatytas padidėjęs peršalimų skaičius.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pienligė (skausmingos, kreminės geltonos spalvos, iškilios dėmės) burnoje ir gerklėje. Taip pat skausmingas liežuvio, užkimęs balsas bei gerklės sudirginimas. Gali padėti burnos praskalavimas vandeniu iš karto išspjaujant ir (arba) dantų išsivalymas kiekvieną kartą pavartojus vaisto. Gydytojas gali skirti priešgrybelinį vaistą pienligei gydyti.
- Skaudantys, patinę sąnariai ir raumenų skausmas.
- Raumenų mėšlungis.

Žemiau nurodyti šalutiniai poveikiai, pasireiškę pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL).

- Plaučių uždegimas ir bronchitas (plaučių infekcija). Pasakykite gydytojui, jeigu vartodami Aerivio Spiromax pastebėjote bet kuriuos iš šių simptomų, nes tai gali būti plaučių infekcijos simptomai: karščiavimas arba šaltkrėtis; padidėjęs gleivių susidarymas, gleivių spalvos pokyčiai; padidėjęs kosulys arba pasunkėjęs kvėpavimas.
- Kraujosruvys ir lūžiai.
- Ančių uždegimas (sinusitas, tempimo arba pilnumo pojūtis nosyje, skruostuose ir už akių, kartais su tvinkčiojančiu skausmu).
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (Jums gali pasireikšti neritmiškas širdies plakimas, raumenų silpnumas, mėšlungis).

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Padidėjęs cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje (hiperglikemija). Jeigu sergate diabetu, gali reikėti dažniau stebėti cukraus kiekį kraujyje ir galbūt koreguoti Jūsų įprastą diabeto gydymą.

- Katarakta (akies lęšio drumstumas).
- Labai greitas širdies plakimas (tachikardija).
- Netvirtumo pojūtis (drebulys) ir greitas arba neritmiškas širdies plakimas (palpitacijos) – paprastai šie reiškiniai yra nekenksmingi ir tęsiant gydymą silpnėja.
- Krūtinės skausmas.
- Nerimavimas (nors šis poveikis dažniausiai pasireiškia vaikams, kai skiriamas šis vaistų derinys, tik mažesnio stiprumo).
- Sutrikęs miegas.
- Alerginis odos išbėrimas.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- **Pasunkėjęs kvėpavimas arba švokštimas, kuris pasunkėja iš karto po Aerivio Spiromax vartojimo.** Jei taip atsitiko, **nustokite naudoti Aerivio Spiromax inhaliatorių.** Naudokite savo greitai veikiančio „kvėpavimą lengvinančio“ vaisto inhaliatorių kvėpavimui palengvinti ir **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.**
- Aerivio Spiromax gali veikti normalų steroidinių hormonų susidarymą organizme, ypač jeigu ilgą laiką vartojote dideles dozes. Šalutinis poveikis:
 - sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas
 - suplonėję kaulai
 - glaukoma
 - kūno masės didėjimas
 - apvalus (mėnulio formos) veidas (Kušingo sindromas)

Gydytojas reguliariai tikrins, ar Jums nepasireiškia šis šalutinis poveikis ir užtikrins, kad vartotumėte mažiausią šio vaistų derinio dozę astmai kontroliuoti.

- Elgsenos pokyčiai, pvz., neįprastas aktyvumas ir dirglumas (nors šis poveikis dažniausiai pasireiškia vaikams, kai skiriamas šis vaistų derinys, tik mažesnio stiprumo).
- Neritmiškas arba nereguliarus širdies plakimas arba padažnėjęs širdies plakimas (aritmijos). Apie tai pasakykite gydytojui, tačiau nenustokite vartoti Aerivio Spiromax, nebent tai nurodė gydytojas.
- Stemplės (maisto kanalo) grybelinė infekcija, kuri gali apsunkinti rijimą.

Dažnis nežinomas, tačiau taip pat gali pasireikšti:

- Depresija arba agresija (nors šis poveikis labiau tikėtinas vaikams, kai skiriamas šis vaistų derinys, tik mažesnio stiprumo).
- Miglotas matymas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aerivio Spiromax

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant Jūsų inhaliatoriaus dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. **Nuėmus folijos apvalkalą, laikyti kandiklio dangtelį uždengtą.**
- **Išėmus iš folijos apvalkalo, suvartoti per 3 mėnesius.** Ant inhaliatoriaus etiketės užrašykite folijos apvalkalo atplėšimo datą.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aerivio Spiromax sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra salmeterolis ir flutikazono propionatas. Kiekvienoje išmatuotoje dozėje yra 50 mikrogramų salmeterolio (salmeterolio ksinafoato pavidalu) ir 500 mikrogramų flutikazono propionato. Kiekvienoje suvartojamojoje dozėje (iš kandiklio įkvėptoje dozėje) yra 45 mikrogramai salmeterolio (salmeterolio ksinafoato pavidalu) ir 465 mikrogramai flutikazono propionato.
- Pagalbinė medžiaga yra laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje, „Aerivio Spiromax sudėtyje yra laktozės“).

Aerivio Spiromax išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aerivio Spiromax yra įkvepiamieji milteliai.

Kiekviename Aerivio Spiromax inhaliatoriuje yra 60 įkvėpimų, jo korpusas yra baltas, su pusiau skaidriu geltonu kandiklio dangteliu.

Pakuotėse yra 1 ar 3 inhaliatoriai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

(Tik Lenkijai) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

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

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>