

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov inhalačný prášok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá odmeraná dávka obsahuje 50 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolu xinafoátu) a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Každá podaná dávka (dávka z náustku) obsahuje 45 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolu xinafoátu) a 465 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá dávka obsahuje približne 10 miligramov laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok.

Biely prášok.

Biely inhalátor s polopriehľadným žltým krytom náustku.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Aerivio Spiromax je indikovaný na použitie len u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

#### Astma

Aerivio Spiromax je indikovaný na pravidelnú liečbu pacientov s ťažkou astmou, u ktorých je vhodné použiť kombinovaný liek (inhalovaný kortikosteroid a dlhodobý účinný  $\beta_2$ -agonista):

- pacienti, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný kombinovaným liekom s nižšou silou kortikosteroidov
- alebo
- pacienti, ktorých stav už je kontrolovaný vysokými dávkami inhalačného kortikosteroidu a dlhodobým účinným  $\beta_2$ -agonistom.

#### Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Aerivio Spiromax je indikovaný na symptomatickú liečbu pacientov s CHOCHP, u ktorých je hodnota FEV<sub>1</sub> < 60 % predpokladanej normálnej hodnoty (pred použitím bronchodilatačného lieku) a s opakovanými exacerbáciami v anamnéze, ktorí majú významne príznaky napriek pravidelnej bronchodilatačnej liečbe.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Aerivio Spiromax je indikovaný len na použitie u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

Aerivio Spiromax nie je indikovaný na použitie u detí vo veku 12 rokov a mladších, ani u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov.

## Dávkovanie

### Cesta podávania: Inhalačné použitie

Pacientov treba upozorniť, že Aerivio Spiromax sa na dosiahnutie optimálneho prínosu musí používať každý deň, aj keď sú asymptomatickí.

Lekár má pravidelne prehodnotiť stav pacientov, aby sila inhalátora salmeterolu/flutikazónpropionátu, ktorý dostávajú, zostala optimálna a menila sa len po porade s lekárom. **Dávka sa má titrovať na najnižšiu dávku, pri ktorej je možné účinné udržanie kontroly príznakov.** Aerivio Spiromax nie je dostupný na trhu v silách nižších ako 50/500 mikrogramov. Keď je vhodné znížiť dávku na nižšiu silu, ktorá nie je dostupná pre Aerivio Spiromax, je potrebný prechod na alternatívnu fixnú kombináciu salmeterolu a flutikazónpropionátu obsahujúcu nižšiu dávku inhalačného kortikosteroidu.

Pacientom sa má podať inhalátor salmeterolu/flutikazónpropionátu obsahujúci vhodnú dávku flutikazónpropionátu podľa závažnosti ich ochorenia. Aerivio Spiromax je vhodný len na použitie pri liečbe pacientov s ťažkou astmou. Ak sa u jednotlivých pacientov vyžaduje dávka mimo odporúčaného režimu, majú sa predpísať vhodné dávky  $\beta_2$ -agonistov a/alebo kortikosteroidov.

### *Odporúčané dávky:*

#### *Astma*

Dospelí vo veku 18 rokov a starší.

Jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu dvakrát denne.

Keď sa dosiahne kontrola astmy, má sa liečba prehodnotiť a má sa zvážiť, či treba liečbu pacienta zmeniť na alternatívnu fixnú kombináciu salmeterolu a flutikazónpropionátu obsahujúcu nižšiu dávku inhalačného kortikosteroidu a nakoniec na liečbu samostatným inhalačným kortikosteroidom. Pravidelné prehodnotenie stavu pacientov pri znižovaní dávky na liečbu je dôležité.

Pri jednom alebo dvoch chýbajúcich kritériách závažnosti sa nepreukázal jasný prínos v porovnaní so samostatným inhalačným flutikazónpropionátom používaným ako začiatočná udržiavacia liečba. Vo všeobecnosti zostávajú pre väčšinu pacientov inhalačné kortikosteroidy liečbou prvej línie.

Aerivio Spiromax je určený len na liečbu pacientov s ťažkou astmou. Nemá sa používať na liečbu pacientov s miernou alebo stredne ťažkou astmou, ani na začiatočnú liečbu pacientov s ťažkou astmou, okrem prípadov, keď sa vopred stanovila potreba tak vysokej dávky kortikosteroidov spolu s dlhodobou účinným  $\beta_2$ -agonistom.

Aerivio Spiromax nie je určený na liečbu astmy, keď sa fixná kombinácia salmeterolu a flutikazónpropionátu vyžaduje po prvýkrát. Pacienti majú začať liečbu fixnou kombináciou obsahujúcou nižšiu dávku kortikosteroidovej zložky a potom sa majú titrovať na vyššiu dávku kortikosteroidu, až do dosiahnutia kontroly astmy. Keď sa dosiahne kontrola astmy, má sa stav pacienta pravidelne prehodnocovať a dávka inhalačného kortikosteroidu sa má príslušne znížiť tak, aby sa udržala kontrola ochorenia.

Predtým, ako bude možné použiť u pacientov s ťažkou astmou akúkoľvek fixnú kombináciu, sa odporúča stanoviť vhodnú dávku inhalačného kortikosteroidu.

#### *Pediatrická populácia*

Aerivio Spiromax sa neodporúča používať u detí vo veku 12 rokov a mladších ani u dospelých vo veku 13 až 17 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Aerivia Spiromax u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## **CHOCHP**

Jedna inhalácia 50 mikrogramov salmeterolu a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu dvakrát denne.

### Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov ani u pacientov s poškodením obličiek nie je potrebné upraviť dávku.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Aerivia Spiromax u pacientov s poškodením pečene.

### Spôsob podávania/pokyny na použitie

Pomôcka Spiromax je dychom ovládaný inhalátor poháňaný inspiračným prietokom, čo znamená, že liečivá sa dostávajú do dýchacích ciest, keď sa pacient nadýchne cez náustok. Pre pacientov s ťažkou astmou a CHOCHP sa preukázalo, že boli schopní vytvoriť dostatočný inspiračný prietok, keď sa silno nadýchli cez pomôcku Spiromax na podanie vyžadovanej liečebnej dávky do pľúc (pozri tiež časť 5.1 – posledných päť odsekov).

### Vyžadovaný nácvik

Aby sa dosiahla účinná liečba, musí sa Aerivio Spiromax správne používať. Preto treba pacienta poučiť, aby si dôkladne prečítal písomnú informáciu a dodržiaval pokyny na použitie, ako sú opísané v písomnej informácii. Všetkým pacientom treba poskytnúť nácvik ako použiť Aerivio Spiromax, ktorý prevedie predpisujúci zdravotnícky pracovník. Je to na zabezpečenie toho, aby porozumeli ako správne používať inhalátor a aby pochopili, že na podanie vyžadovanej dávky sa musia silno nadýchnuť. Aby sa zabezpečilo optimálne dávkovanie, je dôležité sa silno nadýchnuť.

Použitie Aerivia Spiromax sa riadi troma jednoduchými krokmi: otvoriť, dýchať a zavrieť, ako je vysvetlené nižšie.

**Otvoriť:** Držte Spiromax s krytom náustku smerom nadol a otvorte kryt náustku zaklapnutím nadol, až kým sa úplne neotvorí, čo je vtedy, keď budete počuť kliknutie.

**Dýchať:** jemne vydýchnite (tak veľmi, ako vám to je príjemné). Nedýchajte cez inhalátor. Umiestnite náustok medzi zuby a perami ho uzavrite. Do náustku inhalátora sa nezhryzajte. **Silno** a hlboko sa cez náustok nadýchnite. Vyberte pomôcku Spiromax z úst a zadržte dych na 10 sekúnd alebo na tak dlho, ako vám to je príjemné.

**Zavrieť:** Jemne vydýchnite a zavrite kryt náustku.

Pacienti nemajú nikdy blokovať vzduchové ventily ani vydýchnuť cez pomôcku Spiromax, keď sa pripravujú na krok "Dýchať". Pacienti nemusia potriasť inhalátorom pred jeho použitím.

Pacientov tiež treba poučiť, aby si po inhalácii vypláchli ústa vodou a vodu vypluli a/alebo si umyli zuby (pozri časť 4.4).

Pacienti môžu pri použití Aerivia Spiromax pocítiť chuť spôsobenú pomocnou látkou laktózou.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Astma

Aerivio Spiromax je určený len na použitie u pacientov s ťažkou astmou. Nemá sa používať na liečbu akútnych príznakov astmy, pre ktoré sa vyžaduje rýchlo a krátkodobo pôsobiaci bronchodilatačný liek. Pacientov treba poučiť, aby mali svoj inhalátor vždy pripravený na použitie pre uľavenie od akútnych záchvatov astmy.

Liečba Aeriviom Spiromax sa nemá začínať u pacientov počas exacerbácie, alebo ak sa u nich vyskytne významné zhoršenie alebo akútne zhoršenie astmy.

Počas liečby Aeriviom Spiromax sa môžu vyskytnúť závažné nežiaduce účinky a exacerbácie súvisiace s astmou. Pacientov treba poučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak po začatí liečby Aeriviom Spiromax zostanú príznaky astmy nekontrolované alebo ak sa zhoršia.

Zvýšená potreba používania liekov na úľavu (krátkodobo pôsobiace bronchodilatačné lieky) alebo znížená odpoveď na lieky na úľavu naznačujú zhoršenie kontroly astmy a lekár má prehodnotiť stav pacienta.

Náhle a postupujúce zhoršovanie kontroly astmy môže byť život ohrozujúce a pacientovi sa má poskytnúť rýchla lekárka pomoc. Má sa zvážiť liečba zvýšenými dávkami kortikosteroidu.

Keď sa dosiahne kontrola príznakov astmy, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky inhalačného kortikosteroidu a preto je potrebné zmeniť liečbu na alternatívnu fixnú kombináciu salmeterolu a flutikazónpropionátu, obsahujúcu nižšiu dávku inhalačného kortikosteroidu. Pravidelné prehodnotenie stavu pacientov pri znižovaní dávky na liečbu je dôležité. Má sa použiť najnižšia dávka inhalačného kortikosteroidu.

### CHOCHP

Pre pacientov s CHOCHP, u ktorých sa vyskytnú exacerbácie, je typicky indikovaná liečba systémovými kortikosteroidmi, preto treba pacientov poučiť, aby pri zhoršení príznakov pri použití Aerivia Spiromax vyhľadali lekársku pomoc.

### Prerušenie liečby

Liečba Aeriviom Spiromax sa u pacientov s astmou nemá náhle ukončiť kvôli riziku exacerbácií. Liečebné dávky sa majú znižovať pod dohľadom lekára. U pacientov s CHOCHP sa môže prerušenie liečby tiež spájať so systematickou dekompenzáciou a preto sa má vykonávať pod dohľadom lekára.

### Opatrnosť pri osobitných ochoreniach

Aerivio Spiromax sa má podávať opatrne u pacientov s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou a plesňovými, vírusovými alebo inými infekciami dýchacích ciest. Ak je to indikované, okamžite sa má podať príslušná liečba.

Aerivio Spiromax môže pri vysokých terapeutických dávkach zriedkavo spôsobiť srdcové arytmie napr. supraventrikulárnu tachykardiu, extrasystoly a atriálnu fibriláciu ako aj mierne prechodné zníženie draslíka v sére. Aerivio Spiromax sa má používať opatrne u pacientov s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami alebo abnormalitami srdcového rytmu a u pacientov s diabetom mellitus, tyrotoxikózou, neupravenou hypokaliémiou alebo u pacientov náchylných na nízke hladiny draslíka v sére.

Veľmi zriedkavo boli hlásené zvýšenia hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.8), čo treba vziať do úvahy pri predpisovaní pacientom s diabetom mellitus v anamnéze.

### Paradoxný bronchospazmus

Môže sa vyskytnúť paradoxný bronchospazmus so zvýšením sipotu a dýchavičnosti hneď po podaní dávky.

Paradoxný bronchospazmus odpovedá na rýchlo pôsobiace bronchodilatačné lieky a má sa liečiť ihneď.

Podávanie Aerivia Spiromax sa má ihneď prerušiť, stav pacienta sa má vyhodnotiť a ak je to potrebné má sa zahájiť alternatívna liečba.

### Agonisty $\beta_2$ -adrenoreceptora

Hlásili sa farmakologické účinky liečby  $\beta_2$ -agonistami ako sú tras, palpitácie a bolesť hlavy, ktoré však zvyknú byť prechodné a s pravidelnou liečbou sa zmierňujú.

### Systémové účinky

S každým inhalačným kortikosteroidom sa môžu vyskytnúť systémové účinky, a to hlavne pri vysokých dávkach predpisovaných na dlhé obdobia. Tieto účinky sa vyskytujú s oveľa nižšou pravdepodobnosťou než pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné črty, supresiu funkcie nadobličiek, zníženie hustoty kostných minerálov, katarakt a glaukóm a zriedkavejšie škálu účinkov na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí) (ohľadne informácií o systémových účinkoch inhalačných kortikosteroidov u detí a dospelujúcich pozri odsek Pediatrická populácia nižšie). **Preto je dôležité pacienta pravidelne kontrolovať a znižovať dávku inhalačného kortikosteroidu na najnižšiu dávku, pri ktorej je možné udržať účinnú kontrolu astmy.**

#### *Poruchy videnia*

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

#### Funkcia nadobličiek

Predĺžená liečba pacientov vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov môže viesť k supresii funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy. Boli tiež opísané veľmi zriedkavé prípady supresie funkcie nadobličiek a akútnej adrenálnej krízy pri dávkach flutikazónpropionátu medzi 500 a menej ako 1 000 mikrogramov. Situácie, ktoré by mohli vyvolať akútnu adrenálnu krízu zahŕňajú traumy, chirurgický zákrok, infekciu alebo akékoľvek náhle zníženie dávky. Prejavujúce sa príznaky sú typicky nejasné a môžu zahŕňať anorexiu, bolesť brucha, stratu telesnej hmotnosti, únavu, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, hypotenziu, znížený stav vedomia, hypoglykémia a záchvaty. Počas obdobia stresu a plánovaných chirurgických zákrokov sa má zvážiť liečba dodatočnými systémovými kortikosteroidmi.

Prínosy liečby inhalačným flutikazónpropionátom by mali minimalizovať potrebu perorálne podávaných steroidov, avšak u pacientov, ktorí prechádzajú z liečby perorálnymi steroidmi, môže dlhší čas pretrvávajúť riziko zhoršenej funkčnej rezervy nadobličiek. Preto sa má týmto pacientom venovať osobitná pozornosť a má sa pravidelne sledovať adrenokortikálna funkcia. Riziko sa môže vyskytovať aj u pacientov, ktorí v minulosti vyžadovali núdzovú liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov. V núdzových a plánovaných situáciách, ktoré môžu spôsobiť stres, treba vždy pamätať na takúto možnosť reziduálneho poškodenia a zvážiť vhodnú liečbu kortikosteroidmi. Rozsah poškodenia nadobličiek môže pred plánovanými zákrokmi vyžadovať radu špecializovaného lekára.

#### Liekové interakcie

Ritonavir môže výrazne zvýšiť koncentráciu flutikazónpropionátu v plazme. Preto sa treba vyhnúť súbežnému používaniu, ak možný prínos pre pacienta neprevyšuje nad rizikom nežiaducich účinkov systémového kortikosteroidu. Pri kombinácii flutikazónpropionátu s inými silnými inhibítormi CYP3A je tiež prítomné zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie systémového ketokonazolu výrazne zvyšuje systémovú expozíciu salmeterolu. To môže viesť k zvýšenému výskytu systémových účinkov (napr. predĺženie intervalu QTc a palpitácie). Treba sa preto vyhnúť súbežnej liečbe ketokonazolom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4, ak prínosy neprevyšujú nad možným zvýšeným rizikom systémových nežiaducich účinkov salmeterolu (pozri časť 4.5).

#### Infekcie dýchacích ciest

V štúdiu TORCH u pacientov s CHOCHP dostávajúcich salmeterol/flutikazónpropionát 50/500 mikrogramov dvakrát denne v porovnaní s placebom, ako aj v štúdiách SCO40043 a SCO100250 porovnávajúcich nižšiu dávku salmeterolu/flutikazónpropionátu 50/250 mikrogramov dvakrát denne (dávku neschválenú na použitie pri CHOCHP) so samostatne podávaným salmeterolom 50 mikrogramov dvakrát denne, sa hlásil zvýšený výskyt infekcií dolných dýchacích ciest (hlavne zápal pľúc a bronchitída) (pozri časť 4.8 a časť 5.1). Vo všetkých štúdiách sa v skupinách so salmeterolom/flutikazónpropionátom pozorovala podobná frekvencia výskytu zápalu pľúc. V štúdiu TORCH mali starší pacienti, pacienti s nižším indexom telesnej hmotnosti

(< 25 kg/m<sup>2</sup>) a pacienti s veľmi ťažkým ochorením (FEV<sub>1</sub> < 30 % predpokladanej hodnoty) vyššie riziko vzniku zápalu pľúc nezávisle od druhu liečby.

Lekári majú naďalej venovať pozornosť možnému vzniku zápalu pľúc a iných infekcií dolných dýchacích ciest u pacientov s CHOCHP, keďže klinické znaky takýchto infekcií a exacerbácií sa často prekrývajú. Ak sa u pacienta s ťažkou CHOCHP vyskytol zápal pľúc, má sa liečba Aeriviom Spiromax prehodnotiť.

#### Zápal pľúc u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP dostávajúcich inhalačné kortikosteroidy sa pozoroval zvýšený výskyt zápalu pľúc, vrátane zápalu pľúc vyžadujúceho hospitalizáciu. Existujú určité dôkazy zvýšeného rizika zápalu pľúc súvisiaceho so zvýšenou dávkou steroidu, avšak nebolo to definitívne preukázané vo všetkých štúdiách.

Neexistuje definitívny klinický dôkaz v rámci tried ohľadne rozdielov v rozsahu zvýšenia rizika výskytu zápalu pľúc medzi liekmi obsahujúcimi inhalačné kortikosteroidy.

Lekári majú naďalej venovať pozornosť možnému vzniku zápalu pľúc u pacientov s CHOCHP, keďže klinické znaky takýchto infekcií sa prekrývajú s exacerbáciami CHOCHP. Ak sa u pacienta s ťažkou CHOCHP vyskytol zápal pľúc, má sa liečba Aeriviom Spiromax prehodnotiť.

Rizikové faktory vzniku zápalu pľúc u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

#### Etnické populácie

Údaje z veľkej klinickej štúdie (multicentrická štúdia astmy skúmajúca salmeterol, *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART) naznačujú, že pacienti afro-amerického etnika majú pri používaní salmeterolu zvýšené riziko výskytu závažných príhod alebo úmrtí súvisiacich s dýchaním v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Nie je známe, či boli príčinou farmakogenetické alebo iné faktory. Pacientov čierneho afrického alebo afro-karibského pôvodu treba poučiť, aby pokračovali v liečbe, ale aby vyhľadali lekársku pomoc, ak počas používania Aerivia Spiromax zostanú príznaky astmy nekontrolované alebo ak sa zhoršia.

#### Pediatrická populácia

Aerivio Spiromax nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.2). Treba však upozorniť na to, že u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov užívajúcich vysoké dávky flutikazónpropionátu (obvykle  $\geq 1\,000$  mikrogramov/deň) môže byť prítomné osobitné riziko. Môžu sa vyskytnúť systémové účinky, a to hlavne pri vysokých dávkach predpisovaných na dlhé obdobia. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné črty, supresiu funkcie nadobličiek, akútnu adrenálnu krízu a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich a zriedkavejšie škálu účinkov na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity. Má sa zväžiť odporúčenie dieťaťa alebo dospievajúceho lekárovi špecializovanému na pediatrické respiračné ochorenia. Odporúča sa pravidelne sledovať telesnú výšku detí dostávajúcich predĺženú liečbu inhalačnými kortikosteroidmi. Dávka inhalačného kortikosteroidu sa má vždy znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej je možné účinné udržanie kontroly astmy.

#### Infekcie ústnej dutiny

U niektorých pacientov sa môže vyskytnúť zachrípnutie a kandidóza (opar) úst a hrdla a zriedkavo aj pažeráka, zapríčinené flutikazónpropionátovou zložkou. Zachrípnutie aj výskyt kandidózy úst a hrdla sa môžu zmierniť vyplachovaním úst vodou s následným vyplútním vody a/alebo umývaním zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu úst a hrdla možno liečiť topickou protiplesňovou liečbou a súčasne pokračovať v liečbe Aeriviom Spiromax.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti s ťažkou intoleranciou laktózy musia používať tento liek opatrne a pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Pomocná látka laktóza môže obsahovať

malé množstvo mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobiť alergickú reakciu u pacientov s ťažkou precitlivosťou alebo alergiou na mliečne proteíny.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Beta-adrenergé blokátory môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok salmeterolu. Treba sa vyhnúť používaniu neselektívnych aj selektívnych  $\beta$ -blokátorov, ak nie sú prítomné nevyhnutné dôvody na ich používanie. Dôsledkom liečby  $\beta_2$ -agonistami môže byť potenciálne závažná hypokaliémia. Osobitná opatrnosť sa odporúča v akútnych prípadoch ťažkej astmy, pretože tento účinok môže byť zosilnený súbežnou liečbou derivátmi xantínu, steroidmi a diuretikami.

Súbežné používanie iných liekov obsahujúcich  $\beta$ -adrenergé blokátory môže mať potenciálne aditívny účinok.

##### Salmeterol

###### *Silné inhibítory CYP3A4*

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne, jedenkrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne, dvakrát denne) 15 zdravým osobám počas 7 dní viedlo k významnému zvýšeniu expozície salmeterolu v plazme (1,4-násobná hodnota  $C_{max}$  a 15-násobná hodnota AUC). To môže viesť k zvýšeniu iných systémových účinkov liečby salmeterolom (napr. predĺženia intervalu QTc a palpitácií) v porovnaní so samostatnou liečbou salmeterolom alebo ketokonazolom (pozri časť 4.4).

Nepozorovali sa klinicky významné účinky na krvný tlak, rýchlosť srdcového rytmu, hladiny glukózy v krvi ani hladiny draslíka v krvi. Súbežné podávanie s ketokonazolom nezvýšilo polčas eliminácie salmeterolu ani hromadenie salmeterolu pri opakovanom podávaní.

Ak prínosy neprevažujú nad potenciálne zvýšeným rizikom výskytu systémových účinkov liečby salmeterolom, treba sa súbežnému podávaniu ketokonazolu vyhnúť. Pravdepodobne existuje podobné riziko interakcie s inými silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazolom, telitromycínom, ritonavírom).

###### *Stredne silné inhibítory CYP3A4*

Súbežné podávanie erytromycínu (500 mg perorálne, trikrát denne) a salmeterolu (50 mikrogramov inhalačne, dvakrát denne) 15 zdravým osobám počas 6 dní viedlo k malému, ale štatisticky nevýznamnému zvýšeniu expozície salmeterolu (1,4-násobná hodnota  $C_{max}$  a 1,2-násobná hodnota AUC). Súbežné podávanie s erytromycínom sa nespájalo s nijakými závažnými nežiaducimi účinkami.

##### Flutikazónpropionát

Pri normálnych okolnostiach sa z dôvodu rozsiahleho metabolizmu prvého prechodu a vysokého systémového klírensu sprostredkovaného cytochrómom P450 3A4 v čreve a pečeni po inhalácii dávky dosahujú len nízke plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu. Preto sú klinicky významné liekové interakcie spôsobené flutikazónpropionátom nepravdepodobné.

V štúdiu liekových interakcií s flutikazónpropionátom u zdravých osôb zvýšilo podávanie 100 mg ritonaviru (veľmi silného inhibítora cytochrómu P450 3A4) dvakrát denne plazmatické koncentrácie flutikazónpropionátu niekoľko stonásobne, čo viedlo k významne zníženým sérovým koncentráciám kortizolu. Pre inhalačný flutikazónpropionát chýbajú informácie o tejto interakcii, očakáva sa však výrazné zvýšenie plazmatických hladín flutikazónpropionátu. Hlásili sa prípady Cushingovho syndrómu a supresie funkcie nadobličiek. Ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov glukokortikoidov, treba sa tejto kombinácii vyhnúť.

V malej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov zvýšil o niečo slabší inhibítor CYP3A ketokonazol expozíciu flutikazónpropionátu po jednorazovej inhalácii o 150 %. To spôsobilo výraznejšie zníženie hladiny kortizolu v plazme v porovnaní so samostatne podaným flutikazónpropionátom. Pri súbežnej liečbe inými silnými inhibítormi CYP3A, ako je itrakonazol, a stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je erytromycín, sa tiež očakáva zvýšenie systémovej expozície flutikazónpropionátu a rizika výskytu systémových nežiaducich účinkov. Odporúča sa opatrnosť a ak je to možné, treba sa vyhnúť dlhodobej liečbe takýmito liekmi.



Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A vrátane liekov obsahujúcich kobicistát zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu salmeterolu a flutikazónpropionátu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní agonistov  $\beta_2$ -adrenoreceptora a glukokortikosteroidov (pozri časť 5.3).

Podávanie Aerivia Spiromax gravidným ženám sa má zvážiť, len ak je očakávaný prínos pre matku vyšší než akékoľvek možné riziko pre plod.

Pri liečbe gravidných žien sa má použiť najnižšia účinná dávka flutikazónpropionátu potrebná na udržanie primeranej kontroly astmy.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa salmeterol a flutikazónpropionát/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Štúdie ukázali, že salmeterol a flutikazónpropionát a ich metabolity sa vylučujú do mlieka dojčiacich potkanov.

Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Aeriviom Spiromax sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje pre ľudí. Štúdie na zvieratách však nepreukázali žiadny účinok salmeterolu a flutikazónpropionátu na fertilitu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aerivio Spiromax nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn údajov o bezpečnosti

Keďže Aerivio Spiromax obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, môže sa očakávať typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s každým z liečiv. Po súbežnom podaní oboch liečiv sa nevyskytli žiadne dodatočné nežiaduce účinky.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa spájali so salmeterolom/flutikazónpropionátom, sú uvedené nižšie, zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie sú odvodené z údajov z klinických štúdií. Výskyt pre placebo sa nebral do úvahy.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
----------------------------	-------------------	------------

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	kandidóza úst a hrdla	časté
	zápal pľúc (u pacientov s CHOCHP)	časté <sup>1,3,5</sup>
	bronchitída	časté <sup>1,3</sup>
	kandidóza pažeráka	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti s nasledujúcimi prejavmi:	
	kožné reakcie z precitlivenosti	menej časté
	angioedém (hlavne edém tváre a orofaryngeálny edém)	zriedkavé
	respiračné príznaky (dyspnoe)	menej časté
	respiračné príznaky (bronchospazmus)	zriedkavé
	anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku	zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, cushingoidné črty, supresia funkcie nadobličiek, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, zníženie hustoty kostných minerálov	zriedkavé <sup>4</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	časté <sup>3</sup>
	hyperglykémia	menej časté <sup>4</sup>
Psychické poruchy	úzkosť	menej časté
	poruchy spánku	menej časté
	zmeny správania vrátane psychomotorickej hyperaktivity a podráždenosti (hlavne u detí)	zriedkavé
	depresia, agresivita (hlavne u detí)	neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté <sup>1</sup>
	tras	menej časté
Poruchy oka	katarakta	menej časté
	glaukóm	zriedkavé <sup>4</sup>
	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté
	tachykardia	menej časté
	srdcové arytmie (vrátane supraventrikulárnej	zriedkavé

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	tachykardie a extrasystol) atriálna fibrilácia angína pectoris	menej časté menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	nazofaryngitída podráždenie hrdla zachrípnutie/dysfónia sinusitída paradoxný bronchospazmus	veľmi časté <sup>2,3</sup> časté časté časté <sup>1,3</sup> zriedkavé <sup>4</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pomliaždeniny	časté <sup>1,3</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče úrazové zlomeniny artralgia myalgia	časté časté <sup>1,3</sup> časté časté

1. Často hlásené s placebom
2. Veľmi často hlásené s placebom
3. Hlásené počas 3 rokov v štúdiu CHOCHP
4. Pozri časť 4.4
5. Pozri časť 5.1.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásili sa farmakologické účinky liečby  $\beta_2$ -agonistami ako sú tras, palpitácie a bolesť hlavy, ktoré však zvyknú byť prechodné a s pravidelnou liečbou sa zmierňujú.

Môže sa vyskytnúť paradoxný bronchospazmus so zvýšením sipotu a dýchavičnosti hneď po podaní dávky. Paradoxný bronchospazmus odpovedá na rýchlo pôsobiace bronchodilatačné lieky a má sa liečiť ihneď. Podávanie Aerivia Spiromax sa má ihneď prerušiť, stav pacienta sa má vyhodnotiť a ak je to potrebné, má sa zahájiť alternatívna liečba.

U niektorých pacientov sa môže vyskytnúť zachrípnutie a kandidóza (opar) úst a hrdla a zriedkavo aj pažeráka, zapríčinené flutikazónpropionátovou zložkou. Zachrípnutie aj výskyt kandidózy úst a hrdla sa môžu zmierniť vyplachovaním úst vodou s následným vyplútním vody a/alebo umývaním zubov po použití lieku. Symptomatickú kandidózu úst a hrdla možno liečiť topickou protiplesňovou liečbou a súčasne pokračovať v liečbe Aeriviom Spiromax.

#### Pediatrická populácia

Aerivio Spiromax nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.2). Možné systémové účinky v týchto vekových skupinách zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné črty, supresiu funkcie nadobličiek a spomalenie rastu u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.4).

U detí sa môže vyskytnúť aj úzkosť, poruchy spánku a zmeny správania vrátane hyperaktivity a podráždenosti.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií ohľadne predávkovania Aeriviom Spiromax, údaje o predávkovaní oboma liečivami sú však uvedené nižšie:

#### Salmeterol

Prejavy a príznaky predávkovania salmeterolom sú závrat, zvýšenie systolického krvného tlaku, tras, bolesť hlavy a tachykardia. Ak sa kvôli predávkovaniu  $\beta$ -agonistovou zložkou lieku musí prerušiť liečba Aeriviom Spiromax, má sa zvážiť poskytnutie vhodnej náhrady steroidovej liečby. Okrem toho sa môže vyskytnúť hypokaliémia a preto sa majú sledovať hladiny draslíka v sére. Má sa zvážiť náhrada draslíka.

#### Flutikazónpropionát

*Akútne:* Akútna inhalácia dávok flutikazónpropionátu vyšších ako je odporúčaná dávka môže viesť k prechodnej supresii funkcie nadobličiek. V tomto prípade nie sú potrebné núdzové opatrenia, keďže funkcia nadobličiek sa v priebehu niekoľkých dní obnoví, čo sa potvrdí meraním kortizolu v plazme.

*Chronické predávkovanie:* má sa sledovať funkčná rezerva nadobličiek a môže byť potrebná liečba systémovým kortikosteroidom. Po stabilizovaní stavu sa má pokračovať v liečbe inhalačnými kortikosteroidmi v odporúčanej dávke. Pozri časť 4.4: "Funkcia nadobličiek".

V prípade akútneho aj chronického predávkovania flutikazónpropionátom sa má pokračovať v liečbe Aeriviom Spiromax v dávke vhodnej pre kontrolu príznakov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčné choroby dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi okrem anticholinergík, ATC kód: R03AK06

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Aerivio Spiromax obsahuje salmeterol a flutikazónpropionát, ktoré majú rozdielne spôsoby účinku. Príslušné mechanizmy účinku oboch liečiv sú uvedené nižšie.

#### *Salmeterol:*

Salmeterol je selektívny, dlhodobý účinný (12 hodín) agonista  $\beta_2$ -adrenoreceptora s dlhým bočným refazcom, ktorý sa viaže na exo-pozíciu receptora.

Salmeterol spôsobuje dlhšie trvanie bronchodilatácie, ktoré je aspoň 12 hodín, v porovnaní s odporúčanými dávkami bežných, krátkodobých účinných  $\beta_2$ -agonistov.

#### *Flutikazónpropionát:*

Flutikazónpropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má glukokortikoidový protizápalový účinok v pľúcach, ktorý zmierňuje príznaky a exacerbácie astmy s menším výskytom nežiaducich účinkov v porovnaní so systémovým podávaním kortikosteroidov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie opísané nižšie (GOAL, TORCH a SMART) sa vykonali s rovnakou fixnou kombináciou salmeterolu xinafoátu a flutikazónpropionátu, avšak štúdiu predtým schváleného lieku. Opísané štúdie sa nevykonali s Aeriviom Spiromax.

#### Salmeterol/flutikazónpropionát - klinické štúdie astmy

Dvanásťmesačná štúdia (dosiahnutia optimálnej kontroly astmy, *Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) u 3 416 dospelých a dospievajúcich pacientov s pretrvávajúcou astmou porovnávala bezpečnosť a účinnosť salmeterolu/flutikazónpropionátu so samostatne podávaným inhalačným kortikosteroidom (flutikazónpropionátom) na stanovenie toho, či sú dosiahnuteľné ciele liečby astmy. Dávka sa zvyšovala každých 12 týždňov až do dosiahnutia **\*\*úplnej kontroly** alebo najvyššej dávky skúmaného lieku. Štúdia GOAL ukázala, že u väčšieho počtu pacientov liečených salmeterolom/flutikazónpropionátom sa dosiahla kontrola astmy v porovnaní s pacientami liečenými samostatne podávaným inhalačným kortikosteroidom (IKS) a táto kontrola sa dosiahla s nižšou dávkou kortikosteroidu.

*\*Dobrá kontrola* astmy sa dosiahla rýchlejšie so salmeterolom/flutikazónpropionátom v porovnaní so samostatne podávaným IKS. Doba liečby potrebná na dosiahnutie prvého individuálneho *dobre kontrolovaného* týždňa bola pre 50 % pacientov 16 dní pre salmeterol/flutikazónpropionát v porovnaní s 37 dňami v skupine s IKS. V podskupine astmatikov predtým neliečených steroidmi bola doba potrebná na dosiahnutie prvého individuálneho *dobre kontrolovaného* týždňa 16 dní pri liečbe salmeterolom/flutikazónpropionátom v porovnaní s 23 dňami pri liečbe s IKS.

Celkové výsledky štúdie ukázali:

<b>Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli *dobre kontrolovanú (DK) a **úplne kontrolovanú (ÚK) astmu v priebehu 12 mesiacov</b>				
<b>Liečba pred štúdiou</b>	<b>Salmeterol/FP</b>		<b>FP</b>	
	<b>DK</b>	<b>ÚK</b>	<b>DK</b>	<b>ÚK</b>
<b>Bez IKS (len SABA)</b>	78 %	50 %	70 %	40 %
<b>Nízka dávka IKS (≤ 500 mikrogramov BDP alebo ekvivalentu/deň)</b>	75 %	44 %	60 %	28 %
<b>Stredná dávka IKS (&gt; 500 až 1 000 mikrogramov BDP alebo ekvivalentu/deň)</b>	62 %	29 %	47 %	16 %
<b>Súhrnné údaje zo všetkých 3 liečebných stupňov</b>	71 %	41 %	59 %	28 %

*\*Dobre kontrolovaná astma*: 2 dni alebo kratšie so skóre príznakov vyšším než 1 (skóre príznakov 1 je definované ako "príznaky vyskytujúce jedno krátke obdobie počas dňa"), používanie krátkodobo účinných β-agonistov (SABA) počas 2 dni alebo kratšie a v 4 prípadoch za týždeň alebo menej, ranná predpokladaná maximálna výdychová prietoková rýchlosť väčšia alebo rovnaká 80 %, bez zobúdzania sa počas noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov, ktoré by vynútili zmenu liečby.

*\*\*Úplná kontrola astmy*: bez príznakov, bez používania SABA, ranná predpokladaná maximálna výdychová prietoková rýchlosť väčšia alebo rovnaká 80 %, bez zobúdzania sa počas noci, bez exacerbácií a bez nežiaducich účinkov, ktoré by vynútili zmenu liečby.

Výsledky tejto štúdie naznačujú, že salmeterol/flutikazónpropionát 50/100 mikrogramov dvakrát denne sa môže zväziť ako začiatočná udržiavacia liečba u pacientov so stredne ťažkou pretrvávajúcou astmou, pre ktorých sa považuje rýchla kontrola astmy za nevyhnutnú (pozri časť 4.2).

Dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia s paralelnými skupinami vyhodnocovala u 318 pacientov s pretrvávajúcou astmou vo veku ≥ 18 rokov bezpečnosť a znášanlivosť podávania dvoch inhalácií salmeterolu/flutikazónpropionátu dvakrát denne (dvojité dávky) počas dvoch týždňov. Štúdia ukázala, že zdvojnásobenie inhalácií každej sily salmeterolu/flutikazónpropionátu počas až 14 dní viedlo k miernemu zvýšeniu výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s β-agonistom (tras: 1 pacient [1 %] oproti 0, palpítácie: 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %], svalové kŕče: 6 [3 %] oproti 1 [< 1 %]) a k podobnému výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s inhalačným kortikosteroidom (napr. kandidóza úst: 6 [6 %] oproti 16 [8 %], zachrípnutie: 2 [2 %] oproti 4 [2 %]) v porovnaní s jednou inhaláciou dvakrát denne. Mierne zvýšenie výskytu nežiaducich

účinkov súvisiacich s  $\beta$ -agonistom sa má vziať do úvahy, ak lekár zvažuje zdvojnásobenie dávky salmeterolu/flutikazónpropionátu u dospelých pacientov vyžadujúcich dodatočnú krátkodobú (až 14 dní) liečbu inhalačným kortikosteroidom.

#### *Salmeterol/flutikazónpropionát CHOCHP - klinické štúdie*

TORCH bola 3-ročná štúdia na vyhodnotenie účinku liečby inhalačným práškom salmeterolu/flutikazónpropionátu 50/500 mikrogramov dvakrát denne, inhalačným práškom salmeterolu 50 mikrogramov dvakrát denne, inhalačným práškom flutikazónpropionátu (FP) 500 mikrogramov dvakrát denne alebo placebo na úmrtnosť pacientov s CHOCHP z akéhokoľvek dôvodu. Pacienti s CHOCHP s počiatočnou hodnotou (pred použitím bronchodilatačného lieku)  $FEV_1 < 60\%$  predpokladanej normálnej hodnoty boli randomizovaní do dvojito zaslepenej liečby. Počas štúdie bola pacientom povolená zvyčajná liečba CHOCHP s výnimkou iných inhalačných kortikosteroidov, dlhodobu účinných bronchodilatačných liekov a dlhodobu používaných kortikosteroidov. Stav prežívania po 3 rokoch sa stanovil pre všetkých pacientov nezávisle od prerušenia skúmaného lieku. Primárnym cieľovým bodom bolo zníženie úmrtnosti z akéhokoľvek dôvodu po 3 rokoch pre salmeterol/flutikazónpropionát oproti placebo.

	<b>Placebo N = 1 524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1 521</b>	<b>FP 500 N = 1 534</b>	<b>Salmeterol/flutikazón- propionát 50/500 N = 1 533</b>
<b>Úmrtnosť z akéhokoľvek dôvodu po 3 rokoch</b>				
Počet úmrtí (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Pomer rizík oproti placebo (IS) hodnota p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Pomer rizík pre flutikazónpropionát/salmeterol 500/50 oproti jednotlivým zložkám (IS) hodnota p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

1. hodnota p nižšia ako hladina významnosti po úprave pre 2 priebežné analýzy k porovnaniu primárnej účinnosti z log-rank analýzy stratifikovanej podľa stavu fajčenia

Vyskytol sa trend smerom k zlepšeniu prežívania u pacientov liečených salmeterolom/flutikazónpropionátom v porovnaní s placebo po dobu 3 rokov, ktorý však nedosiahol štatisticky významnú hodnotu  $p \leq 0,05$ .

Percentuálny podiel pacientov, ktorí umreli do 3 rokov z dôvodov súvisiacich s CHOCHP, bol 6,0 % pre placebo, 6,1 % pre salmeterol, 6,9 % pre FP a 4,7 % pre salmeterol/flutikazónpropionát.

Priemerný počet stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií na rok bol významne znížený so salmeterolom/flutikazónpropionátom (FP) v porovnaní s liečbou so salmeterolom, FP a placebo (priemerný výskyt v skupine so salmeterolom/flutikazónpropionátom bol 0,85 v porovnaní s 0,97 v skupine so salmeterolom, 0,93 v skupine s FP a 1,13 v skupine s placebo). To zodpovedá zníženiu výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií o 25 % (95 % IS: 19 % až 31 %;  $p < 0,001$ ) v porovnaní s placebo, o 12 % v porovnaní so salmeterolom (95 % IS: 5 % až 19 %,  $p = 0,002$ ) a o 9 % v porovnaní s FP (95 % IS: 1 % až 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol a FP významne znížili výskyt exacerbácií v porovnaní s placebo o 15 % (95 % IS: 7 % až 22 %;  $p < 0,001$ ) a 18 % (95 % IS: 11 % až 24 %;  $p < 0,001$ ), v uvedenom poradí.

Kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom meraná podľa St Georgeovho dotazníka respiračných funkcií (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) sa zlepšila pri všetkých aktívnych liečbach v porovnaní s placebo. Priemerné zlepšenie počas troch rokov bolo pre salmeterol/flutikazónpropionát v porovnaní s placebo -3,1 jednotiek (95 % IS: -4,1 až -2,1;  $p < 0,001$ ), v porovnaní so salmeterolom -2,2 jednotiek ( $p < 0,001$ ) a v porovnaní s FP -1,2 jednotiek ( $p = 0,017$ ). Zníženie o 4 jednotky sa považuje za klinicky významné.

Predpokladaná 3-ročná pravdepodobnosť výskytu zápalu pľúc hláseného ako nežiaduci účinok bola 12,3 % pre placebo, 13,3 % pre salmeterol, 18,3 % pre FP a 19,6 % pre salmeterol/flutikazónpropionát (pomer rizík pre flutikazónpropionát/salmeterol oproti placebo: 1,64, 95 % IS: 1,33 až 2,01,  $p < 0,001$ ). Nevyskytlo sa zvýšenie počtu úmrtí súvisiacich so zápalom pľúc. Úmrtí, ktoré sa vyskytli počas liečby a ktoré sa posudzovali ako primárne spôsobené zápalom pľúc bolo 7 pre placebo, 9 pre salmeterol, 13 pre FP a 8 pre salmeterol/flutikazónpropionát. Nebol žiadny významný rozdiel v pravdepodobnosti výskytu zlomenín kostí (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP a 6,3 % salmeterol/flutikazónpropionát; pomer rizík pre salmeterol/flutikazónpropionát oproti placebo: 1,22, 95 % IS: 0,87 až 1,72,  $p = 0,248$ ).

Placebom kontrolované klinické štúdie trvajúce 6 a 12 mesiacov ukázali, že pravidelné používanie salmeterolu/flutikazónpropionátu 50/500 mikrogramov zlepšuje funkciu pľúc a znižuje dýchavičnosť a potrebu používania liekov na úľavu.

Štúdie SCO40043 a SCO100250 boli randomizované, dvojito zaslepené, opakované štúdie s paralelnými skupinami porovnávajúce účinok salmeterolu/flutikazónpropionátu 50/250 mikrogramov dvakrát denne (dávka, ktorá nie je v Európskej únii schválená na liečbu CHOCHP) so salmeterolom 50 mikrogramov dvakrát denne na ročný výskyt stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií u pacientov s CHOCHP s hodnotou FEV<sub>1</sub> nižšou ako 50 % predpokladanej hodnoty a exacerbáciami v anamnéze. Stredne ťažké/ťažké exacerbácie boli definované ako zhoršenie príznakov, ktoré vyžadovali liečbu perorálnymi kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami alebo hospitalizáciu pacienta.

Štúdie mali 4-týždňové prípravné obdobie, počas ktorého dostávali všetci pacienti nezaslepený salmeterol/FP 50/250 na štandardizáciu farmakoterapie CHOCHP a stabilizáciu ochorenia pred randomizáciou do zaslepenej časti štúdie trvajúcej 52 týždňov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na salmeterol/FP 50/250 (celkom ITT  $n = 776$ ) alebo salmeterol (celkom ITT  $n = 778$ ). Pred prípravným obdobím pacienti prerušili používanie predchádzajúcej liečby CHOCHP s výnimkou krátkodobo účinných bronchodilatačných liekov. Súbežné používanie dlhodobo účinných  $\beta_2$ -agonistov a liekov s anticholinergickým účinkom, kombinovaných liekov obsahujúcich salbutamol/ipratropiumbromid, perorálnych  $\beta_2$ -agonistov a liekov obsahujúcich teofylín nebolo počas liečebného obdobia povolené. Perorálne kortikosteroidy a antibiotiká boli povolené na akútnu liečbu exacerbácií CHOCHP so špecifickými pokynmi na použitie. Počas štúdií používali pacienti salbutamol podľa potreby.

Výsledky oboch štúdií ukázali, že liečba salmeterolom/flutikazónpropionátom 50/250 viedla k významne nižšiemu ročnému výskytu stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií v porovnaní so salmeterolom (SCO40043: 1,06 a 1,53 na pacienta za rok, v uvedenom poradí, pomer výskytu 0,70, 95 % IS: 0,58 až 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 a 1,59 na pacienta za rok, v uvedenom poradí, pomer výskytu 0,70, 95 % IS: 0,58 až 0,83,  $p < 0,001$ ). Výsledky sekundárnych ukazovateľov účinnosti (čas do prvej stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie, ročný výskyt exacerbácií vyžadujúcich liečbu perorálnymi kortikosteroidmi a hodnota FEV<sub>1</sub> pred ranným podaním dávky) boli významné v prospech salmeterolu/flutikazónpropionátu 50/250 mikrogramov dvakrát denne v porovnaní so salmeterolom. Profily nežiaducich účinkov boli podobné s výnimkou vyššieho výskytu zápalu pľúc a známych lokálnych nežiaducich účinkov (kandidóza a dysfónia) v skupine so salmeterolom/flutikazónpropionátom 50/250 mikrogramov dvakrát denne v porovnaní so skupinou so salmeterolom. Príhody súvisiace so zápalom pľúc sa hlásili u 55 (7 %) pacientov v skupine so salmeterolom/flutikazónpropionátom 50/250 mikrogramov dvakrát denne a 25 (3 %) v skupine so salmeterolom. Zvýšený výskyt hláseného zápalu pľúc so salmeterolom/flutikazónpropionátom 50/250 mikrogramov dvakrát denne sa zdá byť v podobnom rozsahu ako výskyt hlásený po liečbe salmeterolom/flutikazónpropionátom 50/500 mikrogramov dvakrát denne v štúdiu TORCH.

#### *Multicentrická štúdia astmy skúmajúca salmeterol (SMART)*

SMART bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, 28-týždňová štúdia s paralelnými skupinami kontrolovaná placebom, vykonaná v USA, v ktorej bolo 13 176 pacientov randomizovaných na salmeterol (50 mikrogramov dvakrát denne) a 13 179 pacientov na placebo, používanými dodatočne k pacientovej zvyčajnej liečbe astmy. Do štúdie boli zahrnutí pacienti vo veku  $\geq 12$  rokov, s astmou a súčasne používajúci lieky na astmu (avšak nie dlhodobo účinné  $\beta$ -agonisty, LABA). Používanie IKS pri vstupe do štúdie sa

zaznamenávalo, ale pre štúdiu sa nevyžadovalo. Primárnym cieľovým bodom v štúdii SMART bol kombinovaný počet úmrtí súvisiacich s dýchaním a život ohrozujúcich príhod súvisiacich s dýchaním.

Kľúčové nálezy zo štúdie SMART: primárne cieľové ukazovatele

Skupina pacientov	Počet príhod primárnych cieľových ukazovateľov/počet pacientov		Relatívne riziko (95 % intervaly spoľahlivosti)
	salmeterol	placebo	
Všetci pacienti	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Afro-americkí pacienti</b>	<b>20/2 366</b>	<b>5/2 319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Riziko tučným písmom je štatisticky významné v 95 % stupni.)

Kľúčové nálezy zo štúdie SMART podľa používania inhalačných kortikosteroidov na začiatku štúdie: sekundárne cieľové ukazovatele

	Počet príhod sekundárnych cieľových ukazovateľov/počet pacientov		Relatívne riziko (95 % intervaly spoľahlivosti)
	salmeterol	placebo	
<b>Úmrtie súvisiace s dýchaním</b>			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Kombinované úmrtia súvisiace s astmou alebo život ohrozujúce príhody</b>			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy</b>	<b>21/7 049</b>	<b>9/7 041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Úmrtie súvisiace s astmou</b>			
Pacienti používajúci inhalačné steroidy	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacienti nepoužívajúci inhalačné steroidy	9/7 049	0/7 041	*

(\* = nebolo možné vypočítať kvôli neprítomným príhodám v skupine s placebom. Riziko tučným písmom je štatisticky významné v 95 % stupni. Sekundárne cieľové ukazovatele uvedené vyššie v tabuľke dosiahli štatistický význam v celej populácii pacientov.) Sekundárne cieľové ukazovatele kombinovaných úmrtí z akéhokoľvek dôvodu alebo život ohrozujúcich príhod, úmrtí z akéhokoľvek dôvodu, alebo hospitalizácií z akéhokoľvek dôvodu nedosiahli štatistický význam v celej populácii pacientov.

#### Maximálna inspiračná prietoková rýchlosť cez pomôcku Spiromax

Randomizovaná, otvorená, krížová štúdia sa vykonala u detí a dospelých s astmou (vo veku 4-17 rokov), dospelých s astmou (vo veku 18-45 rokov), dospelých s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) (starších ako 55 rokov) a zdravých dobrovoľníkov (vo veku 18-45 rokov) na vyhodnotenie maximálnej inspiračnej prietokovej rýchlosti (*Peak Inspiratory Flow Rate*, PIFR) a iných inhalačných parametrov po inhalácii cez pomôcku Spiromax (obsahujúcu placebo) v porovnaní s inhaláciou cez už schválené viacdávkové inhalačné pomôcky so suchým práškom (obsahujúce placebo). U pacientov z týchto skupín sa vyhodnocoval účinok optimálneho nácviku (t.j. silný nádych pri inhalácii) inhalačnej techniky s inhalátorom so suchým práškom na rýchlosť a objem inhalácie, spolu s vyhodnotením možných rozdielov inhalačných výsledkov podľa použitej pomôcky.

Údaje zo štúdie naznačovali, že nezávisle od veku a závažnosti existujúceho ochorenia boli deti, dospelí a dospelí s astmou ako aj pacienti s CHOCHP schopní dosiahnuť inspiračné prietokové rýchlosti cez



pomôcku Spiromax podobné prietokovým rýchlostiam cez už schválené viacdávkové inhalačné pomôcky so suchým práškom. Priemerná hodnota PIFR dosiahnutá u pacientov s astmou alebo CHOCHP s optimálnym nácvikom (t.j. silný nádych) bola vyššia než 60 l/min, čo je prietok, pri ktorom je známe, že sa cez obe študované pomôcky podá porovnateľné množstvo lieku do pľúc.

Všetci pacienti s astmou alebo CHOCHP dosiahli po optimálnom nácviku hodnoty PIFR vyššie než 60 l/min. Aby sa zabezpečilo optimálne dávkovanie, je dôležité sa silno nadýchnuť.

Na optimálne podanie liekov do pľúc cez viacdávkový inhalátor so suchým práškom Spiromax sa vyžaduje prietok vyšší než 60 l/min.

Aby sa dosiahla hodnota PIFR potrebná na podanie vyžadovanej dávky, treba s pacientom nacvičiť používanie pomôcky Spiromax vrátane inštrukcií ohľadne toho, že sa musí silno nadýchnuť (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

Aerivio Spiromax sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Aerivia Spiromax v tejto mladej populácii neboli stanovené. Údaje uvedené nižšie sa vzťahujú na nižšiu dávku fixnej kombinácie obsahujúcej tieto dve liečivá, a to dávku a silu, ktoré nie sú dostupné pre Aerivio Spiromax. Uvedené štúdie sa vykonali s predtým schváleným liekom dostupným v troch rôznych silách. Štúdie sa nevykonali s Aeriviom Spiromax.

V štúdiu u 158 detí vo veku 6 až 16 rokov so symptomatickou astmou bola kombinácia salmeterolu/flutikazónpropionátu rovnako účinná ako dvojitá dávka flutikazónpropionátu, čo sa týka kontroly príznakov a pľúcnej funkcie. Táto štúdia nebola navrhnutá na skúmanie účinkov na exacerbácie.

V 12-týždňovej štúdiu u detí vo veku 4 až 11 rokov [n = 257] liečených buď salmeterolom/flutikazónpropionátom 50/100 alebo salmeterolom 50 mikrogramov s flutikazónpropionátom 100 mikrogramov, pričom oba boli užívané dvakrát denne, sa u oboch liečebných skupín dosiahlo 14 % zvýšenie maximálnej výdychovej rýchlosti ako aj zlepšenie v skóre príznakov a *záchranného* použitia salbutamolu. Neboli žiadne rozdiely medzi týmito dvoma liečebnými skupinami. Neboli žiadne rozdiely v bezpečnostných parametroch medzi týmito dvoma liečebnými skupinami.

V 12-týždňovej štúdiu u detí vo veku 4 až 11 rokov [n = 203] s pretrvávajúcou astmou, ktoré boli symptomatické pri používaní inhalovaných kortikosteroidov, randomizovaných do paralelných skúmaných skupín, bola primárnym cieľom štúdie bezpečnosť. Deti dostávali buď salmeterol/flutikazónpropionát (50/100 mikrogramov) alebo flutikazónpropionát 100 mikrogramov samostatne, dvakrát denne. Dve deti dostávajúce salmeterol/flutikazónpropionát a 5 detí dostávajúcich flutikazónpropionát prerušilo štúdiu z dôvodu zhoršenia astmy. Po 12 týždňoch nemalo žiadne dieťa ani z jednej liečebnej skupiny neobvykle nízke 24-hodinové vylučovanie kortizolu v moči. Nevyskytli sa žiadne iné rozdiely v bezpečnostnom profile medzi týmito dvoma liečebnými skupinami.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Pre farmakokinetické účely sa môže každá zložka zvažovať samostatne.

### *Salmeterol*

Salmeterol účinkuje lokálne v pľúcach, preto jeho plazmatické hladiny nie sú indikátorom terapeutického účinku. Okrem toho je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov o farmakokinetických vlastnostiach salmeterolu z dôvodu technickej zložitosti testovania lieku v plazme, zapríčinenej nízkymi plazmatickými koncentráciami pri terapeutických dávkach (približne 200 pikogramov/ml alebo menej) dosiahnutými po inhalačnom podaní.

### *Flutikazónpropionát*

Absolútna biodostupnosť jednorazovej dávky inhalovaného flutikazónpropionátu u zdravých osôb je medzi približne 5 až 11 % nominálnej dávky v závislosti od použitej inhalačnej pomôcky. U pacientov s astmou alebo CHOCHP sa pozoroval nižší stupeň systémovej expozície inhalovaného flutikazónpropionátu.

### Absorpcia

K systémovej absorpcii dochádza najmä cez pľúca a je najprv rýchla a neskôr predĺžená. Zvyšok inhalovanej dávky flutikazónpropionátu sa môže prehlnúť, avšak prispieva len minimálne k systémovej expozícii z dôvodu nízkej rozpustnosti vo vode a presystémového metabolizmu, vedúcich k perorálnej dostupnosti nižšej než 1 %. Systémová expozícia rastie lineárne so zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou.

### Distribúcia

Dispozícia flutikazónpropionátu je charakterizovaná vysokým plazmatickým klírensom (1 150 ml/min), veľkým objemom distribúcie v rovnovážnom stave (približne 300 l) a terminálnym polčasom približne 8 hodín. Väzba na proteíny je 91 %.

### Biotransformácia

Flutikazónpropionát sa zo systémového obehu vylučuje veľmi rýchlo. Hlavnou cestou je metabolizmus na inaktívny metabolit karboxylovej kyseliny sprostredkovaný enzýmom CYP3A4 cytochrómu P450. V stolici sa nachádzajú aj iné neidentifikované metabolity.

### Eliminácia

Renálny klírens flutikazónpropionátu je zanedbateľný. Menej než 5 % dávky sa vylučuje hlavne vo forme metabolitov v moči. Hlavná časť dávky sa vylučuje v stolici vo forme metabolitov alebo ako nezmenený liek.

### Pediatrická populácia

Aerivio Spiromax sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Aerivia Spiromax v tejto mladej populácii neboli stanovené. Údaje uvedené nižšie sa vzťahujú na nižšiu dávku fixnej kombinácie obsahujúcej tieto dve liečivá, a to dávku a silu, ktoré nie sú dostupné pre Aerivio Spiromax.

V populačnej farmakokinetickej analýze z 9 kontrolovaných klinických štúdií u 350 pacientov s astmou vo veku 4 až 77 rokov (174 pacientov vo veku 4 až 11 rokov) sa pozorovala vyššia systémová expozícia flutikazónpropionátu po liečbe inhalačným práškom salmeterolu/flutikazónpropionátu 50/100 v porovnaní s inhalačným práškom flutikazónpropionátu 100.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Jediným bezpečnostným rizikom použitia u ľudí odvodeným zo štúdií na zvieratách so salmeterolom a flutikazónpropionátom podávaných samostatne boli účinky spojené so zosilnenými farmakologickými účinkami.

V reprodukčných štúdiách u zvierat sa ukázalo, že glukokortikosteroidy spôsobujú malformácie (rázštep podnebia, kostrové malformácie). Avšak tieto výsledky štúdií na zvieratách sa pri odporúčaných dávkach nezdarujú byť relevantné pre ľudí. Štúdie na zvieratách ukázali embryofetálnu toxicitu len pri vysokých stupňoch expozície. Po súbežnom podávaní sa u potkanov zistil zvýšený výskyt odhalenej pupočníkovej tepny a nekompletnej osifikácie tylovej kosti pri dávkach glukokortikosteroidov, o ktorých je známe, že spôsobujú abnormality.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Monohydrát laktózy.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Po otvorení fóliového obalu: 3 mesiace.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Po vybratí z fóliového obalu uchovávajúte kryt náustku uzatvorený.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Inhalátor je biely s polopriehľadným žltým krytom náustku. Časti inhalátora, ktoré tvoria kontakt s liekom/sliznicou, sú vyrobené z akrylonitril-butadién-styrénu (ABS), polyetylénu (PE) a polypropylénu (PP). Každý inhalátor obsahuje 60 dávok a je zabalený do fólie.

Veľkosti balenia sú 1 alebo 3 inhalátory.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18 august 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### • Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

### • Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov inhalačný prášok  
salmeterol/flutikazónpropionát

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá odmeraná dávka obsahuje 50 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolu xinafoátu)  
a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu.

Každá podaná dávka (dávka z náustku) obsahuje 45 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolu  
xinafoátu) a 465 mikrogramov flutikazónpropionátu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačný prášok

1 inhalátor obsahujúci 60 dávok.

3 inhalátory, každý obsahujúci 60 dávok.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Používajte podľa pokynov vášho lekára.

**Predný panel:** Liek nie je určený na použitie u detí a dospelých.

**Bočný panel:** Len na použitie u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

Liek nie je určený na použitie u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite do 3 mesiacov po otvorení fóliového obalu.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Po vybratí z fóliového obalu uchovávajte kryt náustku uzatvorený.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

&lt;Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.&gt;

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov inhalačný prášok

salmeterol/flutikazónpropionát

Inhalačné použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

Obsahuje 1 inhalátor

**6. INÉ**

Kryt náustku uchovávať uzatvorený a použiť do 3 mesiacov po otvorení fóliového obalu.

Teva B.V.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**INHALÁTOR**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov  
Inhalačný prášok

salmeterol/flutikazónpropionát

Inhalačné použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**Pred použitím si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

60 dávok

**6. INÉ**

Len pre dospelých.

Obsahuje laktózu.

**Začiatok:**

Teva B.V.

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov inhalačný prášok salmeterol/flutikazónpropionát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Aerivio Spiromax a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Aerivio Spiromax
3. Ako používať Aerivio Spiromax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aerivio Spiromax
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Aerivio Spiromax a na čo sa používa

Aerivio Spiromax obsahuje dva lieky, salmeterol a flutikazónpropionát:

- Salmeterol je dlhodobý účinný bronchodilatačný liek. Bronchodilatačné lieky pomáhajú udržiavať dýchacie cesty v pľúcach otvorené. To uľahčuje vdýchnutie a vydýchnutie vzduchu. Účinky trvajú aspoň 12 hodín.
- Flutikazónpropionát je kortikosteroid, ktorý znižuje opuch a podráždenie pľúc.

Váš lekár vám predpísal tento liek na liečbu buď

- ťažkej astmy, na prevenciu záchvatov dýchavičnosti a sipotu, alebo
- chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP), na zníženie počtu zhoršení príznakov.

Aerivio Spiromax musíte používať každý deň podľa pokynov vášho lekára. To zabezpečí, že bude správne fungovať pri kontrole vašej astmy alebo CHOCHP.

**Aerivio Spiromax pomáha zastaviť vznik dýchavičnosti a sipotu. Aerivio Spiromax sa však nemá používať na úľavu záchvatu dýchavičnosti alebo sipotu. Ak k nim dôjde, musíte použiť rýchlo pôsobiaci inhalátor s "liekom na úľavu" (záchranný liek), ako je salbutamol. Vždy majte pri sebe váš rýchlo pôsobiaci "záchranný" inhalátor.**

**Aerivio Spiromax sa má používať len na liečbu ťažkej astmy u dospelých vo veku 18 rokov a starších a u dospelých s CHOCHP.**

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Aerivio Spiromax

**Nepoužívajte Aerivio Spiromax:**

- ak ste alergický (precitlivý) na salmeterol, flutikazónpropionát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Aerivio Spiromax, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak máte:

- ochorenie srdca, vrátane nepravidelného alebo rýchleho srdcového rytmu,
- nadmernú aktivitu štítnej žľazy,
- vysoký krvný tlak,
- cukrovku (*diabetes mellitus*) (Aerivio Spiromax môže zvýšiť hladinu cukru v krvi),
- nízku hladinu draslíka v krvi,
- tuberkulózu (TB) v súčasnosti alebo ste ju mali v minulosti, alebo ak máte iné pľúcne infekcie.

Obráťte sa na svojho lekára v prípade, ak sa u vás objaví rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia.

## Deti a dospelávajúci

Tento liek sa nemá používať u detí alebo dospelávajúcich vo veku do 18 rokov.

## Iné lieky a Aerivio Spiromax

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa iné lieky na astmu alebo akékoľvek lieky, ktoré si kúpite bez lekárskeho predpisu. Aerivio Spiromax nemusí byť vhodný na používanie spolu s niektorými inými liekmi. Pred začatím používania Aerivia Spiromax povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- betablokátory (ako sú atenolol, propranolol a sotalol). Betablokátory sa používajú väčšinou na vysoký krvný tlak alebo ochorenia srdca, ako je angína.
- lieky na liečbu infekcií (ako je ritonavir, ketokonazol, itrakonazol a erytromycín). Niektoré z týchto liekov môžu zvýšiť množstvo salmeterolu alebo flutikazónpropionátu vo vašom tele. Môže to zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov Aerivia Spiromax, vrátane nepravidelného srdcového rytmu, alebo zhoršiť vedľajšie účinky.
- kortikosteroidy (užívané ústami alebo podávané injekčne). Nedávne použitie týchto liekov môže zvýšiť riziko nepriaznivého účinku Aerivia Spiromax na nadobličky.
- diuretiká, tiež známe ako "odvodňovacie tablety" používané na liečbu vysokého krvného tlaku.
- iné bronchodilatačné lieky (ako je salbutamol).
- xantínové lieky ako je aminofylín a teofylín. Tie sa často používajú na liečbu astmy.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinky Aerivio Spiromaxu a lekár vás možno bude musieť pozorne sledovať, ak užívate tieto lieky (vrátane niektorých liekov na HIV: ritonavir, kobicistát).

## Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či tento liek môže prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Aerivio Spiromax ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

## Aerivio Spiromax obsahuje laktózu

Laktóza je typ cukru nachádzajúci sa v mlieku. Laktóza obsahuje malé množstvo mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobiť alergickú reakciu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate alebo ste alergický na laktózu, iné mliečne cukry alebo mlieko, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## 3. Ako používať Aerivio Spiromax

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Používajte Aerivio Spiromax každý deň až kým vám váš lekár nepovie, aby ste prestali. Neužívajte viac než odporúčenú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Neprestávajúce užívať Aerivio Spiromax ani neznižujte dávku Aerivia Spiromax bez toho, aby ste sa o tom najprv poradili so svojim lekárom.
- Aerivio Spiromax sa má inhalovať cez ústa do pľúc.

Odporúčaná dávka je:

### Ťažká astma u dospelých vo veku 18 rokov a starších

Jedna inhalácia dvakrát denne

### Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Jedna inhalácia dvakrát denne

Ak používate Aerivio Spiromax na liečbu astmy, váš lekár bude pravidelne kontrolovať vaše príznaky.

Váš lekár vám pomôže zvládať astmu a nastaví dávku tohto lieku na najnižšiu dávku potrebnú na kontrolu astmy. Ak bude mať váš lekár pocit, že potrebujete nižšiu dávku ako dávka, ktorá je dostupná v Aerivio Spiromax, môže vám predpísať iný inhalátor obsahujúci rovnaké liečivá ako Aerivio Spiromax, ale s nižšou dávkou kortikosteroidu. Nemeňte však počet inhalácií, ktorý vám predpísal váš lekár bez toho, aby ste sa s ním predtým o tom neporadili.

**Ak sa vaša astma alebo dýchanie zhoršia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Ak máte viac sipotu, častejšie cítite tlak v hrudníku alebo musíte častejšie používať váš rýchlo pôsobiaci liek na "úľavu", môže sa stav vo vašom hrudníku zhoršovať a môžete vážne ochoreť. Pokračujte v používaní Aerivia Spiromax, ale nezvyšujte počet vdýchnutí, ktoré užívate. Ihneď navštívte svojho lekára, pretože môžete potrebovať dodatočnú liečbu.

### Pokyny na použitie

#### Nácvik

**Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vám poskytnú nácvik ako používať inhalátor, vrátane nácviku ako užiť účinnú dávku. Tento nácvik je dôležitý na zaistenie toho, aby ste si podali vyžadovanú dávku. Ak nedostanete tento nácvik, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika, aby vám ukázali, ako správne používať inhalátor predtým, než ho prvýkrát použijete.**

Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik tiež z času na čas skontrolujú, ako používate vašu pomôcku Spiromax, aby zabezpečili, že pomôcku používate správne a podľa predpisu. Ak Aerivio Spiromax nepoužívate správne a/alebo nedýchate dostatočne **silno**, môže to znamenať, že sa nedostane dostatočné množstvo lieku do vašich pľúc. Ak sa nedostane dostatočné množstvo lieku do vašich pľúc, liek nemôže liečiť vašu astmu alebo CHOCHP tak, ako má.

### Príprava Aerivia Spiromax

Pred **prvým** použitím Aerivia Spiromax ho musíte pripraviť podľa nasledujúcich pokynov:

- Pozrite sa na indikátor dávky, aby ste skontrolovali, či je v inhalátore 60 dávok.
- Na štítok na inhalátore si napíšte dátum, kedy ste otvorili fóliové vrečko.
- Pred použitím nemusíte inhalátorom potriať.



## Ako inhalovať

1. **Držte inhalátor** s polopriehľadným žltým krytom náustku smerom nadol. Inhalátorom nemusíte potriať.



2. Otvorte kryt náustku zaklapnutím nadol, až kým nebudete počuť jedno hlasné kliknutie. Váš inhalátor je teraz pripravený na použitie.



3. Jemne vydýchajte (tak veľmi, ako vám to je príjemné). Nedýchajte cez inhalátor.
4. Umiestnite si náustok medzi zuby. Do náustku inhalátora sa nezahryzajte. Uzavrite pery okolo náustku. Dbajte na to, aby ste neblokovali vzduchové ventily. Nadýchnite sa ústami tak hlboko a silno, ako to je pre vás možné. Je dôležité, aby ste sa nadýchli **silno**.



5. Zadržte dych na 10 sekúnd alebo na tak dlho, ako to je pre vás možné.
6. Vyberte inhalátor z úst. Pri inhalácii môžete pocítiť chuť.
7. **Potom jemne vydýchnite** (nevydychujte cez inhalátor). **Zavrite kryt náustku.**



Po inhalácii si vypláchnite ústa vodou a vodu vyplňte ju a/alebo si umyte zuby. Môže to pomôcť zabrániť výskytu oparu v ústach a/alebo zachrípnutia.

Nepokúšajte sa rozobrať inhalátor, odstrániť ani odkrútiť kryt náustku. Kryt náustku je pripevnený na inhalátor a nesmie sa odoberať. Inhalátor nepoužívajte, ak je poškodený alebo ak náustok odpadol z inhalátora. Ak práve inhalátor nepoužívate, kryt náustku neotvárajte a nezatvárajte.

Ak otvoríte a zatvoríte náustok bez toho, aby ste inhalovali dávku, dávka sa bezpečne udrží vo vnútri inhalátora hotová na ďalšiu inhaláciu. Pri jednej inhalácii nie je možné náhodou užiť viac lieku ani dvojitú dávku.

Ak práve inhalátor nepoužívate, uchovávajte kryt náustku vždy uzatvorený.

#### **Čistenie inhalátora**

Udržiavajte inhalátor suchý a čistý.

Ak je to potrebné, môžete náustok po použití utrieť suchou handričkou alebo papierovou vreckovkou.

### Kedy začať používať nový Aerivio Spiromax

- Indikátor dávok na zadnej časti pomôcky ukazuje, koľko zostáva dávok (inhalácií) vo vašom inhalátore, začínajúc so 60 inhaláciami, keď je plný.



- Indikátor dávok ukazuje počet zostávajúcich inhalácií iba v párnom čísle.
- Pre zostávajúce inhalácie od "20" dole k "8", "6", "4", "2" sa zobrazujú červené čísla na bielom pozadí. Keď čísla v okienku začnú byť červené, navštívte svojho lekára a zaobstarajte si nový inhalátor.

Poznámka:

- Náustok bude klikať, aj keď je inhalátor prázdny. Ak otvoríte a zavriete náustok bez toho, aby ste užili dávku, indikátor dávok ju aj tak započíta.

### Ak použijete viac Aerivia Spiromax, ako máte

Je dôležité používať inhalátor podľa pokynov. Ak náhodne užijete viac dávok, ako sa odporúča, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Môžete zaznamenať rýchlejší srdcový rytmus ako obvyčajne a pocit trasu. Tiež sa u vás môže vyskytnúť závrat, bolesť hlavy, svalová slabosť a bolesť kĺbov.

Ak ste používali príliš veľa dávok Aerivia Spiromax počas dlhého obdobia, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Dôvodom je, že používanie príliš veľkého množstva Aerivia Spiromax môže znížiť množstvo steroidových hormónov vytváraných vo vašich nadobličkách.

### Ak zabudnete použiť Aerivio Spiromax

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Jednoducho užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.

### Ak prestanete používať Aerivio Spiromax

Je veľmi dôležité, aby ste užívali Aerivio Spiromax podľa pokynov každý deň. **Pokračujte v užívaní, kým vám váš lekár nepovie, aby ste prestali. Neprestávajúce užívať ani náhle neznižujte vašu dávku Aerivia Spiromax.** Môže to zhoršiť vaše dýchanie.

Okrem toho, ak náhle ukončíte užívanie Aerivia Spiromax alebo znížite jeho dávku, môže to (veľmi zriedkavo) spôsobiť problémy s nadobličkami (nedostatočnosť nadobličiek), čo môže niekedy viesť k vedľajším účinkom.

Tieto vedľajšie účinky môžu zahŕňať nasledujúce účinky:

- bolesť žalúdka,
- únavu a stratu chuti do jedla, pocit nevoľnosti,
- nevoľnosť a hnačku,
- stratu telesnej hmotnosti,

- bolesť hlavy a ospalosť,
- nízke hladiny cukru vo vašej krvi,
- nízky krvný tlak a záchvaty.

Keď je vaše telo v stresovej situácii ako je horúčka, trauma (ako napríklad úraz alebo zranenie), infekcia alebo chirurgický zákrok, môže sa nedostatočnosť nadobličiek zhoršiť a môžu sa u vás vyskytnúť niektoré z hore uvedených vedľajších účinkov.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár vám môže predpísať dodatočné kortikosteroidy vo forme tabliet (ako je prednizolón), aby sa zabránilo týmto príznakom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Na zníženie rizika výskytu vedľajších účinkov vám váš lekár predpíše najnižšiu dávku tejto liekovej kombinácie potrebnú na kontrolu astmy lebo CHOCHP.

**Alergické reakcie: môžete zaznamenať zhoršenie dýchania okamžite po použití Aerivia Spiromax.** Môže sa u vás vyskytnúť silný sipot a kašeľ alebo dýchavičnosť. Tiež môžete zaznamenať svrbenie, vyrážku (žihľavku) a opuch (zvyčajne tváre, pier, jazyka alebo hrdla), alebo môžete náhle pocítiť veľmi zrýchlený tep srdca alebo mať pocit na omdlenie a závrat (čo môže viesť ku kolapsu alebo strate vedomia). **Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto účinkov alebo ak sa tieto účinky vyskytnú náhle po použití Aerivia Spiromax, prestaňte používať Aerivio Spiromax a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Alergické reakcie na Aerivio Spiromax sú menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb).

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie:

##### Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy - väčšinou sa zlepší s pokračujúcou liečbou,
- u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) sa hlásil zvýšený počet prechladnutí.

##### Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- opar (vred, krémovo-žlté vypuklé škvrny) v ústach a hrdle, ako aj bolesť jazyka a zachrípnutý hlas a podráždenie hrdla. Pomôcť môže vypláchnutie úst vodou a jej okamžité vyplutie a/alebo umytie zubov po užití každej dávky. Váš lekár vám môže predpísať protiplesňový liek na liečbu oparu.
- bolestivé, opuchnuté kĺby a svalová bolesť,
- svalové kŕče.

U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) sa hlásili aj nasledujúce vedľajšie účinky:

- zápal pľúc a bronchitída (pľúcna infekcia). Ak počas užívania Aerivia Spiromax spozorujete niektoré z nasledujúcich príznakov, povedzte to svojmu lekárovi, pretože by to mohli byť príznaky pľúcnej infekcie: horúčka alebo zimnica, zvýšená tvorba hlienov, zmena sfarbenia hlienov, zvýšený kašeľ alebo väčšie ťažkosti s dýchaním.
- podliatiny a zlomeniny,
- zápal dutín (sinusitída, pocit tlaku alebo plnosti v nose, lícach a za očami, niekedy s pulzujúcou bolesťou),
- zníženie množstva draslíka v krvi (môžete mať nepravidelný srdcový rytmus, svalovú slabosť, kŕče).

##### Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb)

- zvýšené množstvo cukru (glukózy) v krvi (hyperglykémia). Ak máte cukrovku, môže byť potrebné častejšie sledovanie hladiny cukru v krvi a popri prípade úprava vašej zvyčajnej liečby cukrovky.
- katarakta (zahmlená očná šošovka),

- veľmi rýchly srdcový rytmus (tachykardia),
- pocit trasu (tremor) a rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus (palpitácie) - tie sú zvyčajne neškodné a zmierňujú sa s pokračujúcou liečbou,
- bolesť v hrudníku,
- pocit ustarostenosti (aj keď tento účinok sa vyskytuje hlavne u detí pri predpisovaní tejto kombinácie liekov ale v nižšej dávke),
- poruchy spánku,
- alergická kožná reakcia.

#### Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 osôb)

- **ťažkosti s dýchaním alebo sipot, ktoré sa zhoršia ihneď po užití Aerivia Spiromax.** Ak k nim dôjde, **prestaňte používať inhalátor Aerivio Spiromax.** Použite váš rýchlo pôsobiaci "záchranný" inhalátor na uľahčenie dýchania a **okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**
- Aerivio Spiromax môže ovplyvňovať normálnu tvorbu steroidových hormónov v tele, najmä ak ste užívali vysoké dávky počas dlhého obdobia. Účinky zahŕňajú:
  - spomalenie rastu u detí a dospievajúcich,
  - rednutie kostí,
  - glaukóm,
  - prírastok hmotnosti,
  - zaoblená tvár (v tvare mesiaca) (Cushingov syndróm).

Váš lekár bude pravidelne kontrolovať všetky tieto vedľajšie účinky a zaistí, aby ste užívali najnižšiu dávku tejto kombinácie liekov potrebnú na kontrolu astmy.

- zmeny správania, ako je neobvyklá aktivita a podráždenosť (aj sa keď tento účinok vyskytuje hlavne u detí pri predpisovaní tejto kombinácie liekov v nižších dávkach),
- nerovnomerný alebo nepravidelný srdcový rytmus alebo predčasný srdcový sťah (arytmie). Povedzte to vášmu lekárovi, ale neprestávajte užívať Aerivio Spiromax, kým vám to nepovie váš lekár.
- plesňová infekcia v pažeráku, ktorá môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní.

#### Neznáma frekvencia, ale tiež sa môžu vyskytnúť:

- depresia alebo agresivita (aj keď je pravdepodobnejšie, že sa tento účinok vyskytne u detí pri predpisovaní tejto kombinácie liekov v nižšej dávke),
- rozmazané videnie.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Aerivio Spiromax

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku inhalátora po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. **Po vybratí z fóliového obalu uchovávajte kryt náustku uzatvorený.**
- **Použite do 3 mesiacov po otvorení fóliového obalu.** Použite štítok na inhalátore na zaznamenanie dátumu, kedy ste otvorili fóliové vrečko.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Aerivio Spiromax obsahuje

- Liečivá sú salmeterol a flutikazónpropionát. Každá odmeraná dávka obsahuje 50 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolu xinafoátu) a 500 mikrogramov flutikazónpropionátu. Každá podaná dávka (dávka z náustku) obsahuje 45 mikrogramov salmeterolu (vo forme salmeterolu xinafoátu) a 465 mikrogramov flutikazónpropionátu.
- Ďalšia zložka je monohydrát laktózy (pozri časť 2 pod nadpisom "Aerivio Spiromax obsahuje laktózu").

### Ako vyzerá Aerivio Spiromax a obsah balenia

Aerivio Spiromax je inhalačný prášok.

Každý inhalátor Aerivio Spiromax obsahuje 60 inhalácií a je biely s polopriehľadným žltým krytom náustku.

Balenie obsahujúce 1 a 3 inhalátory. Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

### Výrobca

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

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

(Len pre Poľsko) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Poľsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### 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

#### 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 Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal**  
Tel: +372 661 0801  
Ελλάδα  
Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Teva Norway AS**  
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

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

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

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

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

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

**Ísland**  
Vistor  
Simi: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>