

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mõõdetud annus sisaldab 50 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

Üks inhaleeritav annus (huulikust saadav annus) sisaldab 45 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 465 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks annus sisaldab ligikaudu 10 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber.

Valge pulber.

Valge inhalaator poolläbipaistva kollase huulikukattega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aerivio Spiromax on näidustatud kasutamiseks ainult 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

Astma

Aerivio Spiromax on näidustatud regulaarseks raviks raske astmaga patsientidele, kui kombinatsioonravimite (inhaleeritavad kortikosteroidid ja pikatoimelised β_2 -agonistid) kasutamine on asjakohane:

- patsientidele, kellel väiksemas annuses kortikosteroidide sisaldav kombinatsioonravim ei taga piisavat kontrolli haiguse üle
- või
- patsientidele, kellel suures annuses inhaleeritav kortikosteroid ja pikatoimeline β_2 -agonist tagavad piisava haiguse kontrolli.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Aerivio Spiromax on näidustatud sümptomaatiliseks raviks kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele, kellel enne bronhodilataatori kasutamist on $FEV_1 < 60\%$ eeldatavast normist, kellel on anamneesis korduvad ägenemised ning väljendunud sümptomid püsivad vaatamata regulaarsele ravile bronhodilataatoritega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Aerivio Spiromax on näidustatud ainult 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

Aerivio Spiromax ei ole näidustatud kasutamiseks 12-aastastel ja noorematel lastel ega noorukitel vanuses 13...17 eluaastat.

Annustamine

Manustamistee: inhalatsioon

Patsiente tuleb teavitada, et Aerivio Spiromax'i tuleb optimaalse kasu saamiseks kasutada igapäevaselt, seda ka sümptomite puudumisel.

Arst peab patsiente regulaarselt jälgima tagamaks, et kasutatav salmeterooli/flutikasoonpropionaadi inhalaator on jätkuvalt optimaalse tugevusega ja et seda muudetakse ainult arsti soovitusel kohaselt. **Annus tuleb tiitrida madalaima annuseni, millega on võimalik tõhusalt sümptomeid hallata.** Aerivio Spiromax'i madalaim turulolev annus on 50/500 mikrogrammi. Kui annus tuleb tiitrida madalamaks kui saadaolev madalaim Aerivio Spiromax'i annus, tuleb üle minna alternatiivsele, vähem inhaleeritavaid kortikosteroidide sisaldavale salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi fikseeritud annuste kombinatsioonile.

Patsientidele tuleb määrata nende haiguse raskusele vastava tugevusega salmeterooli/flutikasoonpropionaadi inhalaator, mis sisaldab nõuetekohase annuse flutikasoonpropionaati. Aerivio Spiromax sobib ainult raske astmaga patsientide ravimiseks. Kui mõni patsient vajab soovitatavast raviskeemist erinevaid annuseid, tuleb neile määrata β_2 -agonisti ja/või kortikosteroidi nõuetekohased annused.

Soovitatavad annused:

Astma

18-aastased ja vanemad täiskasvanud.

Üks inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas.

Kui astma on kontrolli alla saadud, tuleb ravi üle vaadata ja kaaluda, kas patsient tuleks üle viia vähem inhaleeritavaid kortikosteroidide sisaldavale salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi fikseeritud annuste kombinatsioonile ning seejärel lõpuks piirduda ainult inhaleeritava kortikosteroidiga. Raviannuste vähendamise ajal on oluline patsiente regulaarselt hinnata.

Võrreldes inhaleeritava flutikasoonpropionaadi eraldi kasutamise esialgses säilitusravis ei ole ühe või kahe raskusastme kriteeriumi puudumisel selget kasu täheldatud. Üldiselt on inhaleeritavad kortikosteroidid jätkuvalt enamiku patsientide esmavaliku ravi.

Aerivio Spiromax on ainult raske astmaga patsientide raviks. Seda ei tohi kasutada kerge või mõõduka astmaga patsientidel ega raske astmaga patsientide ravi alustamiseks, välja arvatud juhul, kui sedavõrd suures annuses kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonisti koosmanustamise vajadus on eelnevalt kindlaks tehtud.

Aerivio Spiromax ei ole näidustatud astma raviks, kui salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi fikseeritud annuste kombinatsiooni kasutamine on esmakordselt vajalik. Patsiendid peavad jätkama ravi fikseeritud annuste kombinatsiooniga, mis sisaldab väiksemas annuses kortikosteroidi, ning kortikosteroidi sisaldus tiitritakse seejärel üles, kuni astma kontrolli alla saamiseni. Pärast astma kontrolli alla saamist tuleb patsiente regulaarselt uuesti hinnata ning inhaleeritavaid kortikosteroidide alla tiitrida annuseni, mis on vajalik haiguse kontrolli all hoidmiseks.

Enne seda, kui raske astmaga patsientidel võib hakata kasutama fikseeritud annuste kombinatsiooni, on soovitatav kindlaks määrata inhaleeritava kortikosteroidi asjakohane annus.

Lapsed

Aerivio Spiromax'i ei ole soovitatav kasutada 12-aastastel ja noorematel lastel ega noorukitel vanuses 13...17 eluaastat. Aerivio Spiromax'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Üks inhalatsioon 50 mikrogrammi salmeterooli ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakatel ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Aerivio Spiromax'i kasutamise kohta maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel andmed puuduvad.

Manustamisviis/kasutusjuhised

Spiromax'i seade on hingeõhu abil käivitav, sissehingatava õhu jõul toimiv inhalaator, mis tähendab, et toimeained viiakse hingamisteedesse siis, kui patsient läbi huuliku sisse hingab. Kui raske astma ja KOK-iga patsiendid hingasid tugevalt sisse läbi Spiromax'i seadme, suutsid nad tekitada piisava inspiratoorse õhuvoolu nõutava raviannuse jõudmiseks kopsudesse (vt ka lõigu 5.1 viis viimast paragrahvi).

Nõutav koolitus

Efektiivse ravitoime tagamiseks tuleb Aerivio Spiromax'i õigesti kasutada. Seetõttu tuleb patsiente nõustada hoolikalt patsiendi infolehte lugema ja järgima infolehes toodud üksikasjalikke juhiseid. Kõik patsiendid peavad saama ravimit määravalt tervishoiutöötajalt Aerivio Spiromax'i kasutusala väljajõppe. See on vajalik tagamiseks, et patsiendid mõistavad, kuidas inhalaatorit õigesti kasutada, st õige annuse manustamiseks tuleb inhaleerides tugevasti õhku sisse tõmmata. Optimaalse annustamise tagamiseks on oluline tugevalt sisse hingata.

Aerivio Spiromax'i kasutamine hõlmab kolme lihtsat sammu: avamine, hingamine ja sulgemine, mille selgituse leiab allpool.

Avamine. Hoidke Spiromax'i, nii et huulikukate on suunaga alla. Avage huulikukate, vajutades allapoole, kuni see on täielikult lahti ja kostub klõpsatus.

Hingamine. Hingake rahulikult välja (nii sügavalt kui on mugav). Ärge hingake läbi inhalaatori. Asetage huulik hammaste vahele, sulgedes huuled ümber huuliku. Ärge hammustage inhalaatori huulikut. Hingake **tugevalt** ja sügavalt läbi huuliku. Võtke Spiromax'i seade suust ja hoidke hinge kinni, kas 10 sekundit või nii kaua kui on mugav.

Sulgemine. Hingake rahulikult välja ja sulgege huulikukate.

Patsiendid ei tohi mingil juhul blokeerida õhuavasid ega hingata läbi Spiromax'i seadme hingamisfaasiks valmistumisel. Inhalaatori kasutuseelne raputamine ei ole vajalik.

Patsientidele tuleb soovitada pärast inhaleerimist suud veega loputada ja loputusvesi välja sülitada ja/või hambaid pesta (vt lõik 4.4).

Patsiendid võivad Aerivio Spiromax'i kasutamisel tunda maitset, mida põhjustab abiaine laktoos.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Astma

Aerivio Spiromax on kasutamiseks ainult raske astmaga patsientidel. Seda ei tohi kasutada ägeda astma sümptomite leevendamiseks, kuna sel puhul on nõutav kiire- ja lühitoimeliste bronhodilataatorite kasutamine. Patsientidele tuleb soovitada hoida ägedate astmahoogude leevendamiseks ettenähtud inhalaator alati käepärast.

Patsiendid ei tohi kasutada Aerivio Spiromax'i astma ägenemise ega märkimisväärselt süvenenud või kiirelt raskeneva astma korral.

Aerivio Spiromax'iga ravimise ajal võivad tekkida tõsised astmaga seotud kõrvaltoimed ja haiguse ägenemine. Patsientidel tuleb paluda ravi jätkata, kuid pöörduda arsti poole, kui pärast Aerivio Spiromax'i kasutamata hakkamist astmasümptomid ei allu jätkuvalt ravile või süvenevad.

Hooravimite (lühitoimelised bronhodilataatorid) kasutusvajaduse suurenemine või vähenenud ravivastus hooravimile viitab astmakontrolli vähenemisele ja patsiendid peavad pöörduma arsti poole.

Astmakontrolli ootamatu ja progressiivne vähenemine on potentsiaalselt eluohtlik ja patsient peab viivitamatult läbima arstliku läbivaatuse. Kaaluda tuleb kortikosteroidi raviannuse suurendamist.

Kui astmasümptomid on kontrolli alla saadud, tuleb kaaluda inhaleeritava kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist, mistõttu tuleb üle minna alternatiivsele, vähem inhaleeritavaid kortikosteroidide sisaldavale salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi fikseeritud annuste kombinatsioonile. Raviannuste vähendamise ajal on oluline patsiente regulaarselt hinnata. Kasutada tuleb inhaleeritava kortikosteroidi madalaimat annust.

KOK

KOK-iga patsientidel tuleb astma süvenemisel üldjuhul alustada ravi süsteemsete kortikosteroididega. Seega tuleb patsiente nõustada, et kui Aerivio Spiromax'i kasutamine põhjustab sümptomite süvenemist, tuleb pöörduda arsti poole.

Ravi lõpetamine

Kuna astmahaigetel esineb haiguse ägenemise oht, ei tohi Aerivio Spiromax-ravi järsku katkestada. Raviannus tuleb arsti järelevalve all alla tiitrida. KOK-iga patsientidel võib ravi lõpetamine seostuda sümptomaatilise dekompenatsiooniga, mistõttu tuleb ravi katkestada arsti järelevalve all.

Teatud haiguste puhul tuleb olla ettevaatlik

Aktiivse või märkamatu kulgeva kopsutuberkuloosi ja seen-, viiruslike või muude hingamisteede infektsioonidega patsientidel tuleb Aerivio Spiromax'i manustamisel olla ettevaatlik. Vajadusel tuleb koheselt rakendada asjakohaseid ravimeetmeid.

Harvadel juhtudel võib Aerivio Spiromax põhjustada südame rütmihäireid nagu supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid ja kodade fibrillatsioon, ning suurte raviannuste korral seerumi kaaliumisisalduse kergelt mööduvat vähenemist. Aerivio Spiromax'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on tõsised kardiovaskulaarsed häired või südame rütmihäired, kes põevad suhkurtõbe, türotoksikoosi või kellel on välja ravimata hüpokaleemia, või kellel on eelsoodumus madalaks seerumi kaaliumisisalduseks.

Väga harva on teatatud vere glükoosisisalduse suurenemisest (vt lõik 4.8) ning sellega tuleb arvestada ravi määramisel suhkurtõve anamneesiga patsientidele.

Paradoksaalne bronhospasm

Manustamisjärgselt võib tekkida paradoksaalne bronhospasm, mis põhjustab hingeldamise ja õhupuuduse kohest süvenemist. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile ja seda tuleb kohe ravida. Aerivio Spiromax'i kasutamine tuleb viivitamatult lõpetada, patsiendi seisundit tuleb hinnata ja vajadusel alustada alternatiivravi.

Beeta-2-adrenoretseptori agonistid

Teatud on β_2 -agonistide farmakoloogilistest toimetest nagu treemor, palpitatsioonid ja peavalu, kuid need on üldjuhul mööduvad ja leevenevad regulaarse raviga.

Süsteemsed toimed

Inhaleeritavad kortikosteroidid võivad põhjustada süsteemseid toimeid, eriti kui tegu on suurte ja pikaajaliseks kasutamiseks määratud annustega. Need toimed avalduvad märksa väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on muu hulgas Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom ning harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (teave inhaleeritavate kortikosteroidide süsteemse toime kohta lastel ja noorukitel vt allolev alalõik „Lapsed”). **Seetõttu on oluline patsienti regulaarselt uuesti hinnata ja vähendada inhaleeritava kortikosteroidi annus madalaima efektiivse annuseni, millega on võimalik astmat jätkuvalt kontrolli all hoida.**

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

Neerupealiste funktsioon

Patsientide pikaajaline ravi suurtes annustes inhaleeritavate kortikosteroididega võib põhjustada neerupealiste supressiooni ja ägedat adrenaalkriisi. Väga harvadel juhtudel on teatud neerupealiste supressioonist ja ägedast adrenaalkriisist ka flutikasoonpropionaadi annuste juures vahemikus 500 ja vähem kui 1000 mikrogrammi. Olukorrad, mis võivad ägedat adrenaalkriisi esile kutsuda, on muu hulgas trauma, kirurgiline operatsioon, infektsioon või mis tahes annuse kiire vähendamine. Sümptomid on üldjuhul ebamäärased ja hõlmavad muu hulgas järgmisi: anoreksia, kõhuvalu, kehakaalu langus, väsimus, peavalu, iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, teadvuse hägunesimine, hüpoglükeemia ja krambihood. Stressi või plaaniliste operatsioonide korral tuleb kaaluda süsteemsete kortikosteroidide täiendavat manustamist.

Inhaleeritavast flutikasoonpropionaadist saadav kasu peaks minimeerima suukaudsete steroidide vajadust, kuid suukaudsetelt steroididelt üleminevad patsiendid võivad jääda üsna kauaks kahjustunud neerupealiste reservi riskirühma. Seetõttu tuleb nende patsientide ravimisel olla eriti ettevaatlik ja nende neerupealiste funktsiooni tuleb regulaarselt jälgida. Riskirühma võivad kuuluda ka patsiendid, kes on kunagi vajanud esmaabi suures annuses kortikosteroididega. Hädaolukordades ja plaanilistes situatsioonides, mis võivad suure tõenäosusega stressi põhjustada, tuleb alati arvestada jääkkahjustuse võimalusega. Sel juhul tuleb kaaluda sobivat kortikosteroidravi. Neerupealiste kahjustuse ulatusest sõltuvalt võib enne plaaniliste protseduuride teostamist vajalikuks osutuda nõupidamine spetsialistiga.

Koostoimed teiste ravimitega

Ritonaviir võib oluliselt suurendada flutikasoonpropionaadi sisaldust plasmas. Seetõttu tuleb kooskasutamist vältida, v.a juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile ületab kortikosteroidi süsteemsete kõrvaltoimete tekkeriski. Süsteemsete kõrvaltoimete tekkerisk suureneb ka flutikasoonpropionaadi kombineerimisel muude tugevate CYP3A inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Kooskasutamine süsteemse ketokonasooliga suurendab oluliselt salmeterooli süsteemset ekspositsiooni. See või põhjustada süsteemsete toimete (nt QTc intervalli pikenemine ja palpitatsioonid) esinemissageduse suurenemist. Samaaegset ravi ketokonasooli või muu tugeva CYP3A4 inhibiitoriga tuleb seega vältida, v.a juhul, kui kasu ületab salmeteroolravist tingitud süsteemsete kõrvaltoimete potentsiaalselt suurenenud tekkeriski (vt lõik 4.5).

Hingamisteede infektsioonid

TORCH uuringus teatati KOK-iga patsientidel, kellele manustati salmeterooli/flutikasoonpropionaati annuses 50/500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, sagedamini alumiste hingamisteede infektsioonidest

(eriti pneumoonia ja bronhiit) kui platseeborühmas osalejatel. Sama täheldati ka uuringutes SCO40043 ja SCO100250, kus võrreldi salmeterooli/flutikasoonpropionaadi väiksemat annust 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (mittelubatud annus KOK-i korral) eraldi manustatava salmeterooliga annuses 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.8 ja lõik 5.1). Pneumoonia esinemissagedus sarnanes salmeterooli/flutikasoonpropionaadi rühmas kõigi uuringute lõikes. Uuringus TORCH oli pneumoonia kõige suurem tekkerisk madala kehamassi indeksiga (KMI) patsientidel ($< 25 \text{ kg/m}^2$) ja väga raske haigusega patsientidel ($\text{FEV}_1 < 30\%$ eeldatavast normist), seda ravist sõltumata.

Arstid peavad olema jätkuvalt valvsad pneumoonia ja muude alumiste hingamisteede infektsioonide tekke osas KOK-iga patsientidel, kuna selliste infektsioonide ja haiguse ägenemiste kliinilised nähud on sageli kattuvad. Kui raske KOK-iga patsiendil on anamneesis pneumoonia, tuleb ravi Aerivio Spiromax'iga uuesti üle vaadata.

KOK-iga pneumooniapatsiendid

KOK-iga patsientidel, kes said inhaleeritavaid kortikosteroide, täheldati pneumoonia, sh haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel on mõningaid tõendeid, kuid see ei ole leidnud lõplikku kinnitust kõigi uuringute lõikes.

Puuduvad lõplikud kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisisese erinevuse kohta pneumoonia tekkeriski suuruse osas.

Arstid peavad olema jätkuvalt valvsad pneumoonia tekke osas KOK-iga patsientidel, kuna selliste infektsioonide kliinilised nähud kattuvad KOK-i ägenemise sümptomitega. Kui raske KOK-iga patsiendil on anamneesis pneumoonia, tuleb ravi Aerivio Spiromax'iga uuesti üle vaadata.

KOK-iga patsientide pneumoonia riskitegurid on muu hulgas jätkuv suitsetamine, kõrgem vanus, madal KMI ja raske KOK.

Etnilised erirühmad

Suurest kliinilisest uuringust (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART – salmeterooli mitmekeskuseline astma teadusuuring) saadud andmed viitavad võimalusele, et afroameeriklastel on hingamisteedega seotud tõsiste kõrvaltoimete tekkerisk või surmaoht salmeterooli kasutamisel suurem kui platseebo puhul (vt lõik 5.1). Ei ole teada, kas see on tingitud farmakogeneetilistest või muudest teguritest. Seetõttu tuleb mustanahalistel Aafrika ja Afro-Kariibi päritolu patsientidel paluda ravi jätkata, kuid pöörduda arsti poole, kui astmasümptomid ei allu Aerivio Spiromax'i kasutamise ajal jätkuvalt ravile või süvenevad.

Lapsed

Aerivio Spiromax ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel (vt lõik 4.2). Sellegipoolest tuleb märkida, et lapsi ja noorukeid vanuses alla 16 eluaasta, kes võtavad suures annuses flutikasoonpropionaati (tavaliselt ≥ 1000 mikrogrammi/ööpäevas), võib ohustada eriti suur risk. Tekkida võivad süsteemsed toimed, eriti kui tegu on suurte ja pikaajaliseks kasutamiseks määratud annustega. Võimalikud süsteemsed toimed on muu hulgas Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, äge adrenaalkriis ja kasvupeetus lastel ja noorukitel ning harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus. Kaaluda tuleb lapse või nooruki saatmist laste hingamisteede spetsialisti juurde. Soovitav on regulaarselt kontrollida pikaajalist inhaleeritavat kortikosteroidravi saavate laste pikkust. Inhaleeritava kortikosteroidi annus peab alati olema langetatud madalaima efektiivse annuseni, millega on võimalik astmat jätkuvalt kontrolli all hoida.

Suuinfektsioonid

Flutikasoonpropionaadi sisalduse tõttu ravimis võib mõnedel patsientidel tekkida häälekähedus või suu ja kõri ning harva söögitoru kandidiaas. Nii häälekähedust kui ka suu ja kõri kandidiaasi saab leevendada ravimi võtmise järgselt suu veega loputamise ja vee väljasülitamise ja/või hammaste pesuga. Suu ja kõri sümptomaatilist kandidiaasi saab ravida paikse seenevastase raviga, jätkates samal ajal Aerivio Spiromax'i võtmist.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Raske laktoositalumatusena patsiendid peavad kasutama seda ravimit ettevaatlikult. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoos/galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada. Abiaine laktoos võib sisaldada väikeses koguses piimavalgu, mis võib esile kutsuda allergilisi reaktsioone inimestel, kellel on raske ülitundlikkus või allergia piimavalgu suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Beeta-adrenergilised blokaatorid võivad salmeterooli toimet nõrgendada või blokeerida. Vältida tuleb nii mitteselektiivseid kui selektiivseid β -blokaatoreid, v.a juhul, kui nende kasutamine on möödapääsmatu. β_2 -agonistidega ravimine võib põhjustada potentsiaalselt tõsist hüpokaleemiat. Eriti ettevaatlik on soovitatav olla ägeda raske astma puhul, kuna seda toimet võib võimendada kooskasutamine ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega.

Kooskasutamine muude β -adrenergiliste ravimitega võib olla sõltuvust tekitav.

Salmeterool

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasooli (400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhaleerituna kaks korda ööpäevas) koosmanustamine 15 tervele osalejale 7 päeva jooksul põhjustas salmeterooli ekspositsiooni märkimisväärset suurenemist (C_{max} 1,4-kordselt ja AUC 15-kordselt). See võib põhjustada salmeteroolravi muude süsteemsete toimete (nt QTc intervalli pikenemine ja palpitatsioonid) esinemissageduse suurenemist võrreldes salmeterooli või ketokonasooli eraldi kasutamisega (vt lõik 4.4).

Vererõhu, südame löögisageduse, vere glükoosi- ja kaaliumisisalduse osas kliiniliselt olulisi toimeid ei täheldatud. Ketokonasooliga koosmanustamine ei pikendanud salmeterooli eritumise poolväärtusaega ega suurendanud korduvannustamisel salmeterooli akumulatsiooni.

Ketokonasooli samaaegset manustamist tuleb vältida, v.a juhul, kui kasu ületab salmeteroolravist tingitud süsteemsete toimete potentsiaalselt suurenenud tekkeriski. Muude tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, telitromütsiin, ritonaviir) kaasneb tõenäoliselt samasugune koostoimete risk.

Mõõdukad CYP 3A4 inhibiitorid

Erütromütsiini (500 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas) ja salmeterooli (50 mikrogrammi inhaleerituna kaks korda ööpäevas) koosmanustamine 15 tervele osalejale 6 päeva jooksul põhjustas salmeterooli ekspositsiooni väikest kuid statistiliselt mitteolulist suurenemist (C_{max} 1,4-kordselt ja AUC 1,2-kordselt). Erütromütsiiniga koosmanustamist ei seostatud mitte ühegi tõsise kõrvaltoimega.

Flutikasoonpropionaat

Tavatingimustes langeb flutikasoonpropionaadi plasmasisaldus pärast annuse inhaleerimist; seda tingib ulatuslik esmane maksapassaaž ning tsütokroom P450 3A4 vahendusel toimuv kiire süsteemne kliirens soolestikus ja maksas. Seega ei ole flutikasoonpropionaadi vahendatud kliiniliselt olulised ravimite koostoimed tõenäolised.

Tervetel osalejatel läbiviidud koostoimeuuringus intranasaalse flutikasoonpropionaadiga suurendas ritonaviir (väga tugev tsütokroom P450 3A4 inhibiitor) annuses 100 mg kaks korda ööpäevas flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsiooni mitmesajakordselt, mille tulemusel langes kortisoolisisaldus seerumis märkimisväärselt. Inhaleeritava flutikasoonpropionaadi sellise koostoime kohta andmed puuduvad, kuid on oodata flutikasoonpropionaadi plasmasisalduse märgatavat suurenemist. Teatatud on Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni juhtudest. Seda kombinatsiooni tuleb vältida, v.a juhul, kui kasu ületab glükokortikoidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud tekkeriski.

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud väikeses uuringus suurendas veidi nõrgem CYP3A inhibiitor ketokonasool pärast ühekordset inhalatsiooni flutikasoonpropionaadi ekspositsiooni 150%. Selle tulemusel vähenes

kortisooli plasmasisaldus rohkem kui flutikasoonpropionaadi eraldi kasutamisel. Koosmanustamine teiste tugevate CYP3A inhibiitoritega nagu itrakonasool ja mõõdukate CYP3A inhibiitoritega nagu erütromütsiin suurendab samuti eeldatavalt flutikasoonpropionaadi ekspositsiooni ning süsteemsete kõrvaltoimete tekkeriski. Tuleb olla ettevaatlik ja pikaajalist ravi selliste ravimitega tuleb võimalusel vältida.

Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas kobitsistaati sisaldavate ravimitega, eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et salmeterool ja flutikasoonpropionaat ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele pärast β_2 -adrenoretseptori agonistide ja glükokortikosteroidide manustamist (vt lõik 5.3).

Aerivio Spiromax'i manustamist rasedatele tuleb kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui mis tahes võimalik risk lootele.

Rasedate ravis tuleb kasutada madalaimat efektiivset flutikasoonpropionaadi annust, millega saab astmat piisavalt kontrolli all hoida.

Imetamine

Ei ole teada, kas salmeterool ja flutikasoonpropionaat ning nende metaboliidid erituvad rinnapiima.

Uuringud on näidanud, et salmeterool ja flutikasoonpropionaat ning nende metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima.

Riski imetatavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Aerivio Spiromax-ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Inimeste kohta andmed puuduvad. Loomuuringutes ei ole täheldatud salmeterooli ega flutikasoonpropionaadi toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aerivio Spiromax ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kuna Aerivio Spiromax sisaldab salmeterooli ja flutikasoonpropionaati, võib oodata mõlema toimeainega seotud erinevat tüüpi ja raskusastmega kõrvaltoimeid. Kahe toimeaine koosmanustamise järgselt muid lisakõrvaltoimeid ei ole esinenud.

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadiga seonduvad alltoodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Esinemissagedused pärinevad kliiniliste uuringute andmetest. Esinemissagedusi platseeborühmas ei arvestatud.

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Esinemissagedus |
|--|---|------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Suu ja kõri kandidiaas | Sage |
| | Pneumoonia (KOK-iga patsientidel) | Sage ^{1,3,5} |
| | Bronhiit | Sage ^{1,3} |
| | Söögitoru kandidiaas | Harv |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkusreaktsioonid, mis avalduvad järgmiselt: | |
| | Naha ülitundlikkusreaktsioonid | Aeg-ajalt |
| | Angioödeem (peamiselt näo ja orofarüingealne ödeem) | Harv |
| | Respiratoorsed sümptomid (düspnoe) | Aeg-ajalt |
| | Respiratoorsed sümptomid (bronhospasm) | Harv |
| Anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk | Harv | |
| Endokriinsüsteemi häired | Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine | Harv ⁴ |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpokaleemia | Sage ³ |
| | Hüperglükeemia | Aeg-ajalt ⁴ |
| Psühhiaatrilised häired | Ärevus | Aeg-ajalt |
| | Unehäired | Aeg-ajalt |
| | Käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus ja ärrituvus (peamiselt lastel) | Harv |
| | Depressioon, agressioon (peamiselt lastel) | Teadmata |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Väga sage ¹ |
| | Treemor | Aeg-ajalt |
| Silma kahjustused | Katarakt | Aeg-ajalt |
| | Glaukoom | Harv ⁴ |
| | Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4) | Teadmata |
| Südame häired | Palpitatsioonid | Aeg-ajalt |
| | Tahhükardia | Aeg-ajalt |
| | Südame rütmihäired (sh supraventrikulaarne tahhükardia ja ekstrasüstolid) | Harv |

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Esinemissagedus |
|--|---------------------------|--------------------------|
| | Kodade virvendus | Aeg-ajalt |
| | Stenokardia | Aeg-ajalt |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Nasofarüingit | Väga sage ^{2,3} |
| | Kõriärritus | Sage |
| | Häälekähedus/düsfoonia | Sage |
| | Sinusiit | Sage ^{1,3} |
| | Paradoksaalne bronhospasm | Harv ⁴ |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Põrutused | Sage ^{1,3} |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Lihaskrambid | Sage |
| | Traumaatilised luumurrud | Sage ^{1,3} |
| | Artralgia | Sage |
| | Müalgia | Sage |

1. Teatatud sageli platseeborühmas
2. Teatatud väga sageli platseeborühmas
3. Teatatud 3-aastasest KOK-uuringus osalemise ajal
4. Vt lõik 4.4
5. Vt lõik 5.1

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatatud on β_2 -agonistide farmakoloogilistest toimetest nagu treemor, palpitatsioonid ja peavalu, kuid need on üldjuhul mööduvad ja leevenevad tavaraviga.

Manustamisjärgselt võib tekkida paradoksaalne bronhospasm, mis põhjustab hingeldamise ja õhupuuduse kohest süvenemist. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile ja seda tuleb kohe ravida. Aerivio Spiromax'i kasutamine tuleb viivitamatult lõpetada, patsiendi seisundit tuleb hinnata ja vajadusel alustada alternatiivravi.

Flutikasoonpropionaadi sisalduse tõttu ravimis võib mõnedel patsientidel tekkida häälekähedus või suu ja kõri, ja harvadel juhtudel söögitoru kandidiaas. Nii häälekähedust kui suu ja kõri kandidiaasi saab leevendada ravimi võtmise järgselt suu veega loputamise ja vee väljasülitamise ja/või hammaste pesuga. Sümptomaatilist suu ja kõri kandidiaasi saab ravida paikse seenevastase raviga, jätkates samal ajal Aerivio Spiromax'i võtmist.

Lapsed

Aerivio Spiromax ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel (vt lõik 4.2). Võimalikud süsteemsed toimed nendes vanuserühmades on muu hulgas Cushingi sündroom, Cushingilaadsed tunnused, neerupealiste supressioon ning kasvupeetus lastel ja noorukitel (vt lõik 4.4). Lastel võib tekkida ka ärevus, unehäired ja käitumishäired, sh hüperaktiivsus ja ärrituvus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute tulemustes andmed Aerivio Spiromax'i üleannustamise kohta puuduvad. Andmed üleannustamise kohta mõlema toimeaine puhul on toodud allpool.

Salmeterool

Salmeterooli üleannustamise nähud ja sümptomid on peeringlus, süstoolse vererõhu tõus, treemor, peavalu ja tahhükardia. Kui ravi Aerivio Spiromax'iga tuleb peatada ravimis sisalduva β_2 -agonisti tõttu, tuleb kaaluda asendamist sobiva steroidraviga. Lisaks sellele võib tekkida hüpokaleemia, mistõttu tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis. Kaaluda tuleb kaaliumiasendusravi.

Flutikasoonpropionaat

Äge: flutikasoonpropionaadi äge inhaleerimine annustes, mis ületavad soovitud, võib põhjustada neerupealiste funktsiooni ajutist supressiooni. See ei vaja esmaabi, kuna neerupealiste funktsioon taastub mõne päevaga, mida kinnitavad plasma kortisoolisisalduse mõõtmise andmed.

Krooniline üleannustamine: neerupealiste reservi tuleb jälgida ja vajalikuks võib osutuda ravi süsteemsete kortikosteroididega. Pärast stabiliseerimist tuleb jätkata ravi soovitatavas annuses inhaleeritavate kortikosteroididega. Vt lõik 4.4, „Neerupealiste funktsioon”.

Nii flutikasoonpropionaadi ägeda kui kroonilise üleannustamise korral tuleb jätkata ravi Aerivio Spiromax'iga annuses, mis tagab kontrolli sümptomite üle.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a antikolinergilised, ATC-kood: R03AK06

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Aerivio Spiromax sisaldab salmeterooli ja flutikasoonpropionaati, millel on erinevad toimemehhanismid. Allpool on kirjeldatud mõlema toimeaine toimemehhanisme.

Salmeterool:

Salmeterool on selektiivne pikatoimeline (12 tundi) β_2 -adrenoretseptori agonist, mille pikk külgahel seondub retseptori ekso-saidiga.

Salmeterooli esile kutsutud bronhilõõgastus kestab kauem (vähemalt 12 tundi) kui lühitoimeliste β_2 -agonistide soovitatavate annuste kasutamisel.

Flutikasoonpropionaat:

Soovitatavates annustes inhaleeritav flutikasoonpropionaat avaldab glükokortikoididele iseloomulikku põletikuvastast toimet kopsudes, vähendades seega astma sümptomeid ja ägenemisi, põhjustades samas vähem kõrvaltoimeid kui kortikosteroidide süsteemsel manustamisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Järgnevalt kirjeldatud uuringud (GOAL, TORCH ja SMART) korraldati salmeteroolksinafoaadi ja flutikasoonpropionaadi sama fikseeritud annuste kombinatsiooniga, kuid neis uuriti varem müügiloo saanud ravimit. Kirjeldatud uuringuid ei viidud läbi Aerivio Spiromax'iga.

Salmeterool/flutikasoonpropionaat – astma kliinilised uuringud

12-kuulises uuringus (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL – optimaalse kontrolli saavutamine astma üle), kus osales 3416 püsiva astmaga täiskasvanut ja noorukit, võrreldi salmeterooli/flutikasoonpropionaadi ja ainult inhaleeritava kortikosteroidi (flutikasoonpropionaat) ohutust ja efektiivsust astma ravieesmärkide saavutamise väljaselgitamisel. Annust suurendati iga 12 nädala järel kuni ****täieliku kontrolli** saavutamise või uuringuravimi suurima annuse kasutuselevõtuni. Uuring GOAL näitas, et salmeterooli/flutikasoonpropionaadiga ravitud patsientidel allus astma ravile paremini kui ainult inhaleeritavat kortikosteroidi saanud patsientidel ning tulemus saavutati väiksema kortikosteroidi annusega.

**Hea kontroll* astma üle saavutati salmeterooli/flutikasoonpropionaadiga kiiremini kui ainult inhaleeritava kortikosteroidi kasutamisel. Ravi kestus, mille jooksul 50% uuritavatest pidi saavutama esimese individuaalse *hea kontrolliga* nädala, oli salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kasutajatel 16 päeva ja inhaleeritava kortikosteroidi kasutajatel 37 päeva. Varem steroidravi mittesaanud astmahaigete allrühmas oli aeg individuaalse *hea kontrolliga* nädalani salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kasutajatel 16 päeva ja inhaleeritava kortikosteroidi kasutajatel 23 päeva.

Uuringu üldtulemused olid järgmised.

| Patsiendid (%), kes saavutasid 12 kuu jooksul <i>*hea kontrolli (HK)</i> ja <i>**täieliku kontrolli (TK)</i> astma üle | | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Uuringueelne ravi | Salmeterool/FP | | FP | |
| | HK | TK | HK | TK |
| Inhaleeritava kortikosteroidita (ainult lühitoimelised β-adrenomimeetikumid) | 78% | 50% | 70% | 40% |
| Inhaleeritav kortikosteroid väikeses annuses (≤ 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas või samaväärne/ööpäevas) | 75% | 44% | 60% | 28% |
| Inhaleeritav kortikosteroid keskmises annuses (> 500...1000 mikrogrammi kaks korda ööpäevas või samaväärne/ööpäevas) | 62% | 29% | 47% | 16% |
| 3 ravitasandi koondandmed | 71% | 41% | 59% | 28% |

**Hea kontroll* astma üle: sümptomiskoor > 1 kahe päeva jooksul või harvem (sümptomiskoor 1 määratletud kui sümptomite esinemine ühe lühikese perioodi jooksul ööpäevas), lühitoimeliste β-adrenomimeetikumide kasutamine kahel päeval või harvem ja harvem või 4 korral nädalas, hommikune ekspiratoorne tippvool ≥ 80% prognoositavast normist, puuduvad öised ärkamised, ägenemised ja kõrvaltoimed, mis sunniksid ravi vahetama.

***Täielik kontroll* astma üle: sümptomiteta, lühitoimeliste β-adrenomimeetikumide kasutamiseta, hommikune ekspiratoorne tippvool ≥ 80% prognoositavast normist, puuduvad öised ärkamised, ägenemised ja kõrvaltoimed, mis sunniksid ravi vahetama.

Selle uuringu tulemused viitavad võimalusele, et salmeterooli/flutikasoonpropionaati annuses 50/100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas võib kaaluda esialgse säilitusravina mõõduka püsiva astmaga patsientidel, kellel on astma kiiresti kontrolli alla saamine hädavajalik (vt lõik 4.2).

Topeltpimedas randomiseeritud paralleelrühmadega uuringus, kus osales 318 püsiva astmaga patsienti vanuses ≥ 18 aastat, hinnati salmeterooli/flutikasoonpropionaadi ohutust ja talutavust kahe inhalatsiooni manustamisel kaks korda ööpäevas (topelt annus) kahe nädala jooksul. Uuring näitas, et salmeterooli/flutikasoonpropionaadi iga tugevuse inhalatsioonide kahekordistamine kuni 14 päeva jooksul viis β-agonistiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse vähese suurenemiseni (treemor: 1 patsient [1%] vs. 0, südamepekslemine: 6 [3%] vs. 1 [<1%], lihaskrambid: 6 [3%] vs. 1 [<1%]) ning inhaleeritava kortikosteroidiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane [nt suuõõne kandidiaas: 6 [6%] vs. 16

[8%], häälekähedus: 2 [2%] vs. 4 [2%]) võrreldes ühe inhalatsiooniga kaks korda ööpäevas. β -agonistiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse vähese suurenemisega tuleb arvestada juhul, kui arst kaalub salmeterooli/flutikasoonpropionaadi annuse kahekordistamist täiskasvanud patsientidel, kes vajavad täiendavat lühiajalist (kuni 14 päeva) ravi inhaleeritava kortikosteroidiga.

Salmeterool/flutikasoonpropionaat KOK – kliinilised uuringud

TORCH oli 3-aastane uuring, kus hinnati salmeterooli/flutikasoonpropionaadi inhalatsioonipulbri, annuses 50/500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, salmeterooli inhalatsioonipulbri, annuses 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, flutikasoonpropionaadi (FP) inhalatsioonipulbri, annuses 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, või platseebo toimet üldisele suremusele KOK-iga patsientidel. Topeltpimemenetlusega ravimi rühma randomiseeriti KOK-iga patsiendid, kelle ravieelne (bronhodilataatori kasutamisele eelnev) FEV₁ oli < 60% prognoositud normist. Uuringu jooksul oli patsientidele lubatud tavaline KOK-ravi, v.a muud inhaleeritavad kortikosteroidid, pikatoimelised bronhodilataatorid ja pikaajaline süsteemne kortikosteroidravi. Elulemust hinnati 3. aastal kõigil patsientidel, sõltumata uuringuravimi võtmise katkestamisest. Esmane tulemusnäitaja oli üldise suremuse vähenemine 3 aasta möödudes salmeterooli/flutikasoonpropionaadi vs. platseebo kasutamisel.

| | Platseebo N = 1524 | Salmeterool 50 N = 1521 | Flutikasoon- propionaat 500 N = 1534 | Salmeterool/flutika- soonpropionaat 50/500 N = 1533 |
|---|-----------------------|--------------------------------|--|--|
| Üldine suremus 3 aasta möödudes | | | | |
| Surmajuhtumite arv (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Riskisuhe vs. platseebo (usaldusvahemikud) p-väärtus | 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 ¹ |
| Riskisuhe flutikasoonpropionaat/salmeterool 500/50 vs. koostisained (usaldusvahemikud) p-väärtus | N/A | 0,932 (0,77; 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64; 0,93) 0,007 | N/A |

1. Mitteiluline p-väärtus pärast kohandamist 2 esmase efektiivsuse võrdluse vaheanalüüsi põhjal suitsetamisharjumuste järgi stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadiga ravitud patsientidel täheldati elulemuse pikenedust 3 aasta jooksul võrreldes platseeboga, kuid see ei saavutanud statistilise olulisuse piiri $p \leq 0,05$.

Patsientide osakaal, kes surid 3 aasta jooksul KOK-iga seotud põhjustel, oli platseeborühmas 6,0%, salmeteroolirühmas 6,1%, flutikasoonpropionaadirühmas 6,9% ja salmeterooli/flutikasoonpropionaadi rühmas 4,7%.

Möödukate kuni raskete ägenemiste keskmine arv aastas vähenes oluliselt salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kasutajatel võrreldes salmeterooli, flutikasoonpropionaadi ja platseeboga (keskmine sagedus salmeterooli/flutikasoonpropionaadi rühmas 0,85 võrreldes 0,97-ga salmeteroolirühmas, 0,93-ga flutikasoonpropionaadirühmas ja 1,13-ga platseeborühmas). See tähendab möödukate kuni raskete ägenemiste sageduse vähenemist 25% (95% usaldusvahemik: 19...31%; $p < 0,001$) võrreldes platseeboga, 12% võrreldes salmeterooliga (95% usaldusvahemik: 5...19%, $p = 0,002$) ja 9% võrreldes flutikasoonpropionaadiga (95% usaldusvahemik: 1...16%, $p = 0,024$). Salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi toimet vähenes ägenemiste sagedus võrreldes platseeboga oluliselt, vastavalt 15% (95% usaldusvahemik: 7...22%; $p < 0,001$) ja 18% (95% usaldusvahemik: 11...24%; $p < 0,001$).

Tervisega seotud elukvaliteet, mida hinnati St Georgi hingamisteede küsimustiku (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) alusel, paranes kõigi aktiivsete ravide toimet võrreldes platseeboga. Keskmine paranemine kolme aasta jooksul oli salmeterooli/flutikasoonpropionaadi rühmas võrreldes platseeboga -3,1 ühikut (95% usaldusvahemik: -4,1...-2,1; $p < 0,001$) ja võrreldes salmeterooliga -2,2 ühikut

($p < 0,001$) ja võrreldes flutikasoonpropionaadiga -1,2 ühikut ($p = 0,017$). Kliiniliselt oluliseks loetakse vähenemist 4 ühiku võrra.

Hinnatav tõenäosus kõrvaltoimena kirjeldatud pneumoonia tekkeks 3 aasta jooksul oli platseeborühmas 12,3%, salmeteroolirühmas 13,3%, flutikasoonpropionaadirühmas 18,3% ja salmeterooli/flutikasoonpropionaadi rühmas 19,6% (riskisuhe salmeterool/flutikasoonpropionaat vs. platseebo: 1,64; 95% usaldusvahemik: 1,33...2,01, $p < 0,001$). Pneumooniaga seotud surmade sagenemist ei täheldatud; raviaegsete surmajuhtude arv, mida peeti eelkõige pneumooniast tingituks, oli platseeborühmas 7, salmeteroolirühmas 9, flutikasoonpropionaadirühmas 13 ja salmeterooli/flutikasoonpropionaadi rühmas 8. Luumurru tekke tõenäosuses olulist erinevust ei leitud (5,1% platseebo, 5,1% salmeterooli, 5,4% flutikasoonpropionaadi ja 6,3% salmeterooli/flutikasoonpropionaadi puhul; riskisuhe salmeterool/flutikasoonpropionaat vs. platseebo: 1,22; 95% usaldusvahemik: 0,87...1,72, $p = 0,248$).

6 ja 12 kuud kestnud platseebo kontrolliga kliinilised uuringud on näidanud, et salmeterooli/flutikasoonpropionaadi regulaarsel kasutamisel annuses 50/500 mikrogrammi paraneb kopsufunktsioon ning väheneb hingeldus ja vajadus hooravimi kasutamise järele.

SCO40043 ja SCO100250 olid randomiseeritud topeltpimedad paralleelrühmadega korratavusuuringud, kus võrreldi salmeterooli/flutikasoonpropionaadi annuse 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (annus ei ole Euroopa Liidus KOK-i raviks litsentseeritud) toimet KOK-i mõõdukatele/rasketele ägenemistele aasta jooksul võrreldes salmeterooliga annuses 50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas osalejatel, kelle FEV₁ on alla 50% prognoositud normist ja kellel on anamneesis KOK-i ägenemine. Mõõdukat/rasket ägenemist defineeriti kui sümptomite halvenemist, mispuhul osutus vajalikuks ravi suukaudsete kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega või patsiendi hospitaliseerimine.

Uuringud algasid 4-nädalase sissejuhatava perioodiga, mille vältel said kõik uuringus osalejad avatud salmeterooli/flutikasoonpropionaati annuses 50/250 eesmärgiga standardiseerida KOK-i farmakoteraapia ja stabiliseerida haigus 52 nädalaks enne randomiseerimist pimendatud uuringusse. Osalejad randomiseeriti suhtes 1:1 saama salmeterooli/flutikasoonpropionaati annuses 50/250 (kokku 776 ravikavatsusega patsienti) või salmeterooli (kokku 778 ravikavatsusega patsienti). Enne sissejuhatavat perioodi pidid osalejad lõpetama eelneva KOK-ravi, v.a lühitoimeliste bronhodilataatorite kasutamine. Samaaegne inhaleeritavate pikatoimeliste β_2 -agonistide ja antikolinergikumide, salbutamooli/ipratroopiumbromiidi kombinatsioonravimite, suukaudsete β_2 -agonistide ja teofülliinpreparaatide kasutamine ei olnud raviperioodil lubatud. Suukaudsed kortikosteroidid ja antibiootikumid olid lubatud KOK-i ägenemise raviks spetsiifiliste ravijuhiste alusel. Salbutamooli kasutasid osalejad kogu uuringu vältel vastavalt vajadusele.

Mõlema uuringu tulemused näitasid, et võrreldes salmeterooliga vähenes salmeterooli/flutikasoonpropionaadi 50/250 ravi tulemusel mõõdukate/rasket KOK-i ägenemiste sagedus aasta jooksul oluliselt (SCO40043: vastavalt 1,53 ja 1,06 patsiendi kohta aastas, määra suhe 0,70; 95% usaldusvahemik: 0,58...0,83, $p < 0,001$; SCO100250: vastavalt 1,59 ja 1,10 patsiendi kohta aastas, määra suhe 0,70; 95% usaldusvahemik: 0,58...0,83 $p < 0,001$). Uuringu teised efektiivsuse tulemusnäitajad (aeg esimese mõõduka/raske ägenemiseni, suukaudsete kortikosteroidide manustamist nõudvate ägenemiste arv aastas, ravimi annustamise eelne hommikune FEV₁) näitasid salmeterooli/flutikasoonpropionaadi 50/250 mikrogrammi olulist paremust võrreldes salmeterooliga. Kõrvaltoimete profiilid salmeterooli/flutikasoonpropionaadi (annuses 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) ja salmeterooli rühmas olid sarnased, v.a pneumoonia ja teadaolevate paiksete kõrvaltoimete (kandidiaas ja düsfoonia) suurem esinemissagedus. Pneumooniaga seotud juhtudest teatati salmeterooli/flutikasoonpropionaadi (annuses 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) rühmas 55 (7%) osalejal ja salmeterooli rühmas 25 (3%) osalejal. Pneumoonia või sellega seotud juhtudest teatamise sagedus salmeterooli/flutikasoonpropionaadi (annuses 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) kasutamisel näib sarnanevat uuringu TORCH andmetega, kus salmeterooli/flutikasoonpropionaadi manustati annuses 50/500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas.

Salmeterooli mitmekeskuseline astma teadusuuring (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART)

SMART oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebo kontrolliga paralleelrühmadega 28-nädalane USAs läbi viidud uuring, kus 13 176 patsienti randomiseeriti saama salmeterooli (50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) ja 13 179 patsienti platseebot lisaks patsientide tavalisele astmaravile. Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid ≥ 12 aastased, kellel esines astma ja kes kasutasid astmaravimit (mitte pikatoimelist β_2 -agonisti). Uuringuga liitumisel registreeriti inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamine, kuid see ei olnud uuringus nõutav. Uuringu SMART esmane tulemusnäitaja oli respiratoorse süsteemiga seotud surmajuhude ja eluohtlike ilmingute kombineeritud arv.

Tähtsaimad leiud uuringust SMART: esmane tulemusnäitaja

| Patsiendirühm | Esmase tulemusnäitaja juhtude arv / patsientide arv | | Suhteline risk (95% usaldusvahemikud) |
|--|---|---------------|---------------------------------------|
| | salmeterool | platseebo | |
| Kõik patsiendid | 50/13 176 | 36/13 179 | 1,40 (0,91; 2,14) |
| Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid | 23/6127 | 19/6138 | 1,21 (0,66; 2,23) |
| Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid | 27/7049 | 17/7041 | 1,60 (0,87; 2,93) |
| Afroameerika patsiendid | 20/2366 | 5/2319 | 4,10 (1,54; 10,90) |

(Rasvases kirjas märgitud risk on 95% tasemel statistiliselt oluline.)

Tähtsaimad leiud uuringust SMART inhaleeritavate steroidide ravieelse kasutamise osas: teisesed tulemusnäitajad

| | Teise tulemusnäitaja juhtude arv / patsientide arv | | Suhteline risk (95% usaldusvahemikud) |
|--|--|---------------|---------------------------------------|
| | salmeterool | platseebo | |
| Respiratoorse süsteemiga seotud suremus | | | |
| Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid | 10/6127 | 5/6138 | 2,01 (0,69; 5,86) |
| Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid | 14/7049 | 6/7041 | 2,28 (0,88; 5,94) |
| Kombineeritud astmaga seotud suremus või eluohtlikud ilmingud | | | |
| Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid | 16/6127 | 13/6138 | 1,24 (0,60; 2,58) |
| Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid | 21/7049 | 9/7041 | 2,39 (1,10; 5,22) |
| Astmaga seotud suremus | | | |
| Inhaleeritavaid steroide kasutavad patsiendid | 4/6127 | 3/6138 | 1,35 (0,30; 6,04) |
| Inhaleeritavaid steroide mittekasutavad patsiendid | 9/7049 | 0/7041 | * |

(*=ei olnud võimalik välja arvestada, kuna platseeborühmas juhte ei esinenud. Rasvases kirjas märgitud risk on 95% tasemel statistiliselt oluline. Ülaltoodud tabelis esitatud teisesed tulemusnäitajad saavutasid kõigis ravirühmades statistilise olulisuse piiri.) Teisesed tulemusnäitajad – kombineeritud üldine suremus või eluohtlikud ilmingud, üldine suremus või erinevatel põhjustel hospitaliseerimine – ei saavutanud kõigis ravirühmades statistilise olulisuse piiri.

Sissehingamise tippvoolu määr hingamisel läbi Spiromax'i seadme

Astmaga lastel ja noorukitel (vanuses 4...17 aastat), astmaga täiskasvanutel (vanuses 18...45 aastat), kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanutel (üle 55-aastased) ja tervetel vabatahtlikel (vanuses 18...45 aastat) viidi läbi randomiseeritud avatud ristuvuuring hindamaks Spiromax'i seadmest (mis sisaldas platseebot) inhaleerimise järgset sissehingamise tippvoolu määra ja muid seonduvaid inhalatsiooni parameetreid võrreldes inhaleerimisega juba turulolevast mitmeannuselisest kuiva pulbri inhalaatorist (mis sisaldas platseebot). Neis osalejariühmades hinnati kuiva pulbri inhalaatorist inhaleerimise alase optimaalse

koolituse (s.t inhaleerides tugevalt sissehingamine) mõju inhaleerimiskiirusele ja -mahule; samas hinnati võimalikke erinevusi inhalatsiooniväljundites erinevate seadmete kasutamisel.

Uuringuandmed viitavad sellele, et sõltumata vanusest ja olemasolevate haiguste tõsidusest olid nii astmaga lapsed, noorukid ja täiskasvanud kui KOK-iga patsiendid suutelised läbi Spiromax'i seadme hingates saavutama sissehingamise tippvoolu määra, mis sarnanes läbi turulolevate mitmeannuseliste kuiva pulbri inhalaatorite hingamisel genereeritavatega. Pärast optimaalset koolitust (s.t tugev sissehingamine) oli astma või KOK-iga patsientide keskmine sissehingamise tippvoolu määr üle 60 l/min. Sellise voolumäära juures on mõlema uuritud seadme abil võimalik manustada kopsudesse võrreldavas annuses ravimit.

Kõigi astma või KOK-iga osalejate sissehingamise tippvoolu määrad olid pärast optimaalset koolitust suuremad kui 60 l/min. Optimaalse annustamise tagamiseks on oluline tugevalt sisse hingata.

Ravimite optimaalseks toimetamiseks kopsudesse läbi Spiromax'i mitmeannuselise kuiva pulbri inhalaatori on vaja voolumäära üle 60 l/min.

Veendumaks, et patsiendid saavutavad vajaliku annuse manustamiseks nõutava sissehingamise tippvoolu määra, tuleb patsiente õpetada Spiromax'i seadet tarvitama ning neid juhendada tugevasti sissehingamise vajalikkuse osas (vt lõik 4.2).

Lapsed

Aerivio Spiromax'i ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel. Aerivio Spiromax'i ohutus ja efektiivsus nii noortel lastel ei ole tõestatud. Järgnevalt esitatud andmed viitavad nende kahe toimeaine fikseeritud annuste kombinatsiooni väiksemale annusele. Selline annus ja tugevus Aerivio Spiromax'il puuduvad. Kirjeldatud uuringud korraldati varem müügiloa saanud ravimiga, mis on saadaval kolme erineva tugevusega. Neid uuringuid ei korraldatud Aerivio Spiromax'iga.

158 sümptomaatilise astmaga, 6...16 aasta vanusel lapsel korraldatud uuringus oli salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kombinatsioon sümptomite üle kontrolli saavutamisel ja kopsufunktsiooni parandamisel sama efektiivne kui flutikasoonpropionaadi annuse kahekordistamine. See uuring ei olnud mõeldud ägenemistele avaldatava toime uurimiseks.

12-nädalases uuringus 4...11 aasta vanustel lastel [n = 257], kes said ravi kas salmeterooli/flutikasoonpropionaadi 50/100 või salmeterooli 50 mikrogrammise + flutikasoonpropionaadi 100 mikrogrammise annusega, mõlemat kaks korda ööpäevas, ilmnesid mõlemas ravirühmas keskmise sissehingamise tippvoolu määra 14% suurenemine ja sümptomiskoori ning salbutamooli toime paranemine *hooravimina*. Erinevused kahe ravirühma vahel puudusid. Ohutusnäitajate erinevused kahe ravirühma vahel puudusid.

12-nädalase paralleelrühmadega uuringu peaesmärk oli ohutus. Uuringusse randomiseeriti 4...11 aasta vanused püsiva astmaga lapsed [n = 203], kellel esinesid sümptomid kortikosteroidi inhaleerimisel. Lapsed said kas salmeterooli/flutikasoonpropionaati (50/100 mikrogrammi) või ainult flutikasoonpropionaati (100 mikrogrammi) kaks korda ööpäevas. Kaks salmeterool-/flutikasoonpropionaatravi ja 5 flutikasoonpropionaatravi saanud last katkestasid uuringu astma süvenemise tõttu. Pärast 12 nädalat ei olnud ühelgi lapsel uriini ebanormaalselt madalat kortisoolisisaldust 24 tunni jooksul. Muud ohutusprofiili erinevused kahe ravirühma vahel puudusid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika eesmärgil võib hinnata mõlemat koostisainet eraldi.

Salmeterool

Salmeterool toimib paikselts kopsukoos ning seetõttu ei viita plasmasisaldus ravitoimele. Lisaks sellele on salmeterooli farmakokineetikat puudutavad andmed puudulikud, kuna inhaleeritava raviannuse järgse madala plasmasisalduse (ligikaudu 200 pikogrammi/ml või vähem) tõttu on ravimisisaldust plasmast tehniliselt raske hinnata.

Flutikasoonpropionaat

Inhaleeritud flutikasoonpropionaadi üksikannuse absoluutne süsteemne biosaadavus tervetel inimestel on ligikaudu 5...11% nominaalannusest, sõltuvalt kasutatavast inhalaatorist. Astma või KOK-iga patsientidel on täheldatud inhaleeritava flutikasoonpropionaadi madalamat süsteemset ekspositsiooni.

Imendumine

Süsteemne imendumine toimub peamiselt kopsudes; see on esialgu kiire, seejärel aeglustub. Ülejäänud osa inhaleeritud annusest võib alla neelata, kuid selle roll süsteemses ekspositsioonis on vähese vesilahustuvuse ja presüsteemse metabolismi tõttu minimaalne, mille tulemusel langeb suukaudne saadavus alla 1%. Süsteemne ekspositsioon suureneb lineaarselt inhaleeritava annuse suurendamisega.

Jaotumine

Flutikasoonpropionaati iseloomustab kiire plasmakliirens (1150 ml/min), suur jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis (ligikaudu 300 l) ja ligikaudu 8-tunnine terminaalne poolväärtusaeg. Seonduvus plasmavalkudega on 91%.

Biotransformatsioon

Flutikasoonpropionaadi eritumine süsteemsest vereringest on väga kiire. See metaboliseeritakse suures osas tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 vahendusel inaktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks. Väljaheites on leitud ka teisi tuvastamata metaboliite.

Eritumine

Flutikasoonpropionaadi renaalne kliirens on ebaoluline. Vähem kui 5% annusest eritub uriiniga, peamiselt metaboliitidena. Põhiosa annusest eritub roojaga metaboliitide ja muutumatul kujul ravimina.

Lapsed

Aerivio Spiromax'i ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel. Aerivio Spiromax'i ohutus ja efektiivsus nii noortel lastel ei ole tõestatud. Järgnevalt esitatud andmed viitavad nende kahe toimeaine fikseeritud annuste kombinatsiooni väiksemale annusele. Selline annus ja tugevus Aerivio Spiromax'il puuduvad.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsist, milles kasutati andmeid üheksast kontrolliga uuringust, milles osales 350 astmaga patsienti vanuses 4...77 aastat (174 patsienti vanuses 4...11 aastat), ilmnes suurem flutikasoonpropionaadi süsteemne ekspositsioon pärast ravi salmeterooli/flutikasoonpropionaadi inhalatsioonipulbriga annuses 50/100 võrreldes flutikasoonpropionaadi inhalatsioonipulbriga annuses 100.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Salmeterooli ja flutikasoonpropionaadi eraldi manustamise loomkatsete tulemustest omavad inimesele tähtsust vaid nende farmakoloogilise toime tugevnemisega seotud mõjutused.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes on glükokortikosteroidide manustamine loomadele indutseerinud vääraarengute teket (suulaelõhe, skeleti vääraarengud). Sellegipoolest ei näi nende loomkatsete tulemused soovitatud annuste kasutamisel inimestele tähtsust omavat. Loomkatsetel salmeterooliga on ilmnunud embrüotoksiline toime vaid väga suurte annuste kasutamisel. Koosmanustamise järgselt suurenes rottidel nabaväädi väärarengute ja kuklaluu mittetäieliku luustumise esinemissagedus selliste annuste juures, mis on seotud teadaolevate glükokortikosteroididest tingitud arenguhäiretega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast fooliumpakendi esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast fooliumpakendi eemaldamist hoidke huulikukate suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge inhalaator poolläbipaistva kollase huulikukattega. Ravimi/limaskestadega kokkupuutuvad inhalaatori osad on valmistatud akrülonitriilbutadieenstüreenist (ABS), polüetüleenist (PE) ja polüpropüleenist (PP). Ühes fooliumisse pakitud inhalaatoris on 60 annust.

Pakendis on 1 või 3 inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18 august 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber
Salmeterolum / Fluticasoni propionas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks mõõdetud annus sisaldab 50 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

Üks inhaleeritav annus (huulikust saadav annus) sisaldab 45 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 465 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber

1 inhalaator sisaldab 60 annust.

3 inhalaatorit, igas 60 annust.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada arsti juhiste kohaselt.

Esipaneel: Kasutamine lastel ja noorukitel keelatud.

Külgpaneel: Kasutamiseks ainult 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastatel noorukitel keelatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutada 3 kuu jooksul pärast fooliumpakendi eemaldamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Pärast fooliumpakendi eemaldamist hoidke huulikukate suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aerivio Spiromax 50 mcg/500 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
FOOLIUM

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber

Salmeterolum / Fluticasoni propionas

Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

Lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sisaldab 1 inhalaatorit

6. MUU

Huulikukate tuleb hoida suletuna ja kasutada 3 kuu jooksul pärast fooliumpakendi eemaldamist.

Teva B.V.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
INHALAATOR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg/annuses
Inhalatsioonipulber

Salmeterolum / Fluticasoni propionas

Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 annust

6. MUU

Ainult täiskasvanutele.

Sisaldab laktoosi.

Algus:

Teva B.V.

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi/annuses inhalatsioonipulber salmeterool/flutikasoonpropionaat

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aerivio Spiromax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aerivio Spiromax'i kasutamist
3. Kuidas Aerivio Spiromax'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aerivio Spiromax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aerivio Spiromax ja milleks seda kasutatakse

Aerivio Spiromax sisaldab kahte ravimit, salmeterooli ja flutikasoonpropionaati.

- Salmeterool on pikatoimeline bronhilõõgasti. Bronhilõõgastid aitavad hoida kopsudes olevaid hingamisteid avatuna. See lihtsustab õhu sisse- ja väljavoolu. Toime kestab vähemalt 12 tundi.
- Flutikasoonpropionaat on kortikosteroid, mis vähendab turset ja ärritust kopsudes.

Teie arst määras selle ravimi kas

- raske astma korral õhupuuduse ja hingeldushoogude ennetamiseks
- või
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) korral sümptomite ägenemise vähendamiseks.

Aerivio Spiromax'i tuleb kasutada iga päev arsti juhiste kohaselt. Sellega tagate ravimi toimimise teie astma või KOK-i kontrolli all hoidmisel.

Aerivio Spiromax aitab ennetada õhupuuduse ja hingeldushoogusid. Sellegipoolest ei tohi Aerivio Spiromax'i kasutada õhupuuduse või hingeldushoogude leevendamiseks. Sel juhul tuleb kasutada kiiretoimelise „leevendajaga” (hooravim, nt salbutamool) inhalaatorit. Kiiretoimelise hooravimiga inhalaatorit tuleb alati kaasas kanda.

Aerivio Spiromax'i võib kasutada raskekujulise astma raviks ainult 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel ning KOK-i põdevatel täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Aerivio Spiromax'i kasutamist

Ärge kasutage Aerivio Spiromax'i:

- kui olete salmeterooli, flutikasoonpropionaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aerivio Spiromax'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- südamehaigus, sh ebaregulaarsed või kiired südamelöögid;

- kilpnäärme ületalitlus;
- kõrge vererõhk;
- suhkurtõbi (Aerivio Spiromax võib tõsta vere suhkrusisaldust);
- madal kaaliumisisaldus veres;
- tuberkuloos, hetkel või anamneesis, või kui teil on muud kopsuinfektsioonid.

Kui teil esineb nägemise ähmastumist või muid nägemishäireid, pidage nõu arstiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Aerivio Spiromax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sh muud astmaravimid või mis tahes käsimüügiravimid. Aerivio Spiromax ei pruugi sobida kasutamiseks teatud teiste ravimitega.

Teatage oma arstile enne Aerivio Spiromax'i kasutama hakkamist, kui te võtate järgmiseid ravimeid.

- Beetablokaatorid (nt atenolool, propranolool ja sotalool). Beetablokaatoreid kasutatakse peamiselt kõrge vererõhu ja südamehaiguste, nt stenokardia raviks.
- Ravimid, mida kasutatakse nakkuste raviks (nt ritonaviir, ketokonasool, itrakonasool ja erütromütsiin). Mõned neist ravimitest suurendavad salmeterooli või flutikasoonpropionaadi sisaldust teie organismis. See võib suurendada Aerivio Spiromax'i kõrvaltoimete, sh ebaregulaarsete südamelöökide esinemisriski, või süvendada kõrvaltoimeid.
- Kortikosteroidid (suukaudsed või süsted). Nende ravimite hiljutisel kasutamisel võib suurened risk, et Aerivio Spiromax kahjustab teie neerupealiseid.
- Diureetikumid, nn „veetabletid”, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- Muud bronhilõõgastid (nt salbutamool).
- Ksantiini sisaldavad ravimid, nt aminofülliin ja teofülliin. Neid kasutatakse sageli astma raviks.

Mõni ravim võib suurendada Aerivio Spiromax'i toimet ja teie arst võib soovida teid hoolikalt jälgida, kui te neid ravimeid võtate (sh HIV-ravimid: ritonaviir, kobitsistaat).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Kui te imetate, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aerivio Spiromax ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Aerivio Spiromax sisaldab laktoosi

Laktoos on teatud tüüpi suhkur, mis sisaldub piimas. Laktoos sisaldab väikeses koguses piimavalku, mis võib esile kutsuda allergilisi reaktsioone. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu laktoosi, muid suhkruid või piima või olete nende vastu allergiline, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Aerivio Spiromax'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Aerivio Spiromax'i tuleb kasutada iga päev, kuni arst soovib kasutamise lõpetada. Ärge ületage soovitatavat annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ärge lõpetage Aerivio Spiromax'i kasutamist ega muutke Aerivio Spiromax'i annust esmalt arstiga nõu pidamata.

- Aerivio Spiromax'i tuleb suu kaudu kopsudesse hingata.

Soovitavad annused on järgmised.

Raskekujuline astma 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel

Üks inhalatsioon kaks korda ööpäevas

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Üks inhalatsioon kaks korda ööpäevas

Kui kasutate Aerivio Spiromax'i astma raviks, soovib arst regulaarselt teie sümptomeid kontrollida.

Arst aitab teil astmat kontrolli all hoida ja kohandab ravimiannust madalaimale astma kontrolliks tõhusale annusele. Kui arst arvab, et vajate ravimit väiksemas annuses kui Aerivio Spiromax'ist inhaleeritav annus, võib arst määrata teile alternatiivse inhalaatori, mis sisaldab samu toimeaineid nagu teie Aerivio Spiromax, aga vähem kortikosteroide. Samas ei tohi arsti määratud inhalatsioonide arvu muuta enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud.

Kui teie astma või hingamisraskused süvenevad, pöörduge otsekohe oma arsti poole. Kui teie hingeldus süveneb, raskustunnet rinnus esineb sagedamini või kui peate rohkem oma kiiretoimelist hooravimit kasutama, võib see tähendada, et rindkere seisund halveneb ja te võite raskesti haigestuda. Te peate jätkuvalt Aerivio Spiromax'i kasutama, kuid ei tohi suurendada inhalatsioonide arvu. Pöörduge otsekohe arsti poole, kuna võite vajada lisaravi.

Kasutusjuhend

Koolitus

Teie arst, meditsiiniõde või apteeker peab koolitama teid inhalaatori kasutamise, sh annuse tõhusa manustamise osas. Koolitus on oluline vajaliku annuse saamise tagamiseks. Kui teid ei ole veel koolitatud, paluge enne esmakordset kasutamist oma arstil, meditsiiniõel või apteekril näidata, kuidas inhalaatorit õigesti kasutada.

Teie arst, meditsiiniõde või apteeker peab aeg-ajalt kontrollima, kuidas te oma Spiromax'i kasutate, veendumaks, et kasutate seda õigesti ja nagu arst on määranud. Kui te ei kasuta Aerivio Spiromax'i õigesti ja/või te ei hinga sisse piisavalt **tugevalt**, võib see tähendada, et teie kopsudesse ei jõua piisavalt ravimit. Kui teie kopsudesse ei jõua piisavalt ravimit, ei avalda see toimet teie astma või KOK-i vastu nii, nagu peab.

Aerivio Spiromax'i ettevalmistamine

Enne Aerivio Spiromax'i **esmakordset kasutamist** tuleb see järgnevalt ette valmistada.

- Kontrollige annusenäidikut veendumaks, et inhalaatoris on 60 inhalatsiooni.
- Märkige fooliumpakendi avamise kuupäev inhalaatori etiketile.
- Inhalaatorit ei ole vaja enne kasutamist raputada.

Kuidas inhaleerida

1. **Hoidke inhalaatorit** nii, et poolläbipaistev kollane huulikukate jääb suunaga alla. Inhalaatorit ei ole vaja raputada.



2. Avage huulikukate, vajutades allapoole, kuni kuulete valju klõpsatust. Teie inhalaator on nüüd kasutusvalmis.



3. Hingake rahulikult välja (nii sügavalt kui on mugav). Ärge hingake välja läbi inhalaatori.
4. Asetage huulik hammaste vahele. Ärge hammustage huulikut. Sulgege huuled ümber huuliku. Olge ettevaatlik ja ärge blokeerige õhuavasid. Hingake sisse läbi suu, nii sügavalt ja tugevalt, kui suudate. Pange tähele, et oluline on **tugevalt** sisse hingata.



5. Hoidke oma hinge kinni, kas 10 sekundit või nii kaua kui on mugav.
6. Võtke inhalaator suust. Võite inhaleerimisel tunda maitset.
7. **Seejärel hingake rahulikult välja** (ärge hingake välja läbi inhalaatori). **Sulgege huulikukate.**



Seejärel loputage suud veega ja sülitage vesi välja ja/või peske hambaid. Sellest võib abi olla suu kandidaasi tekkimise vältimisel ja/või häälekäheduse ennetamisel.

Ärge püüdke inhalaatorit lahti võtta ega huulikukat eemaldada või painutada. Huulikukate on inhalaatorile kinnitatud ja seda ei tohi eemaldada. Ärge kasutage inhalaatorit, kui see on kahjustatud või kui huulik on inhalaatori küljest lahti tulnud. Avage ja sulgege huulikukate vaid inhalaatori kasutamisel.

Kui avate ja sulgete huuliku ilma annust inhaleerimata, on annus turvaliselt järgmiseks inhaleerimiskorraks inhalaatoris valmis. Kogemata liigse koguse inhaleerimine või topeltannuse inhaleerimine ei ole võimalik.

Avage huulik ainult inhalaatori kasutamiseks.

Inhalaatori puhastamine

Hoidke inhalaator kuiva ja puhtana.

Soovi korral võite huuliku pärast inhalaatori kasutamist kuiva riide või lapiga puhtaks pühkida.

Millal tuleb kasutusele võtta uus Aerivio Spiromax

- Seadme tagaküljel asuva annusenäidiku abil saate kontrollida, palju annuseid (inhalatsioone) on teie inhalaatorisse alles jäänud. Täis inhalaatoris on 60 annust.



- Annusenäidikul kuvatakse allesjäänud annuste arvu ainult paarisarvudena.
- Alates 20-st allesjäänud inhalatsioonist kuni arvudeni 8, 6, 4, 2 on numbrid märgitud punasega valgel taustal. Kui annuseid kuvatakse näidikuaknas punaselt, peate pöörduma arsti poole ja taotlema uut inhalaatorit.

Märkus.

- Huulikust kostub klõpsatus ka siis, kui inhalaator on tühi. Kui avate ja sulgete huuliku ilma annust inhaleerimata, registreerib annusenäidik selle siiski kasutuskorrana.

Kui te kasutate Aerivio Spiromax'i rohkem kui ette nähtud

Inhalaatorit peab kasutama juhiste kohaselt. Kui võtate kogemata soovimatust rohkem annuseid, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Te võite märgata, et süda lööb kiiremini kui tavaliselt ja tekib värisemistunne. Teil võib esineda ka pearinglust, peavalu, lihaskrampid ja liigesevalu.

Kui olete kasutanud Aerivio Spiromax'i liigsetes annustes pikka aega, pidage nõu oma arsti või apteekriga. See on vajalik, kuna liigsetes annustes Aerivio Spiromax'i kasutamine võib vähendada teie neerupealistes toodetavate steroidhormoonide hulka.

Kui te unustate Aerivio Spiromax'i kasutada

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Aerivio Spiromax'i kasutamise

On väga tähtis, et te manustaksite Aerivio Spiromax'i iga päev juhiste kohaselt. **Jätkake raviga, kuni arst käsib teil kasutamise lõpetada. Ärge lõpetage Aerivio Spiromax'i kasutamist ega muutke äkitselt Aerivio Spiromax'i annust.** See võib hingamisraskusi süvendada.

Lisaks sellele võib Aerivio Spiromax'i kasutamise lõpetamine või Aerivio Spiromax'i annuse vähendamine (väga harva) põhjustada probleeme neerupealistega (neerupealiste puudulikkus), mis tekitab mõnikord kõrvaltoimeid.

Need kõrvaltoimed võivad hõlmata ükskõik millist järgmistest:

- kõhuvalu;
- väsimus ja isutus, iiveldus;
- oksendamine ja kõhulahtisus;
- kehakaalu langus;

- peavalu või uimasus;
- vere suhkrusisalduse langus;
- madal vererõhk ja krambihood.

Kui teie organism on stressiseisundis, nt palaviku, trauma (nt õnnetusjuhtum või vigastus), nakkuse või kirurgilise operatsiooni tõttu, võib neerupealiste puudulikkus süveneda ja teil võivad esineda ükskõik millised ülaltoodud kõrvaltoimetest.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Nende sümptomite ennetamiseks või arst määrata teile lisaks tableti kujul manustatavaid kortikosteroide (nt prednisoloon).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimete tekkeriski vähendamiseks määrab arst teile selle ravimikombinatsiooni madalaima annuse, millega saab teie astmat või KOK-i kontrolli all hoida.

Allergilised reaktsioonid: te võite märgata, et teie hingamine muutub ootamatult raskendatuks vahetult pärast Aerivio Spiromax'i kasutamist. Te võite raskelt hingeldada ja kõhida või teil võib tekkida õhupuudus. Võite märgata ka sügelust, nahalöövet (nõgestõbi) ja paistetust (tavaliselt näo, huulte, keele või kõri piirkonnas) või tunda, et teie süda peksab väga kiiresti või tunda nõrkushoogu või peapööritust (mis võib viia kokkuvarisemise või teadvusekaotuseni). **Kui teil tekib ükskõik milline neist kõrvaltoimetest või kui need ilmnevad ootamatult pärast Aerivio Spiromax'i kasutamist, lõpetage Aerivio Spiromax'i kasutamine ja pöörduge viivitamatult oma arsti poole.** Allergilisi reaktsioone Aerivio Spiromax'ile esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).

Teised kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

- Peavalu – see leeveneb üldjuhul ravi jätkudes.
- Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel on teatatud külmetushaiguste sagenemisest.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Kandidiaas (valulikud kreemjaskollakad külmud) suus ja kõris. Ka valulik keel, kähisev hääl ja kurguärritus. Abi võib olla suu veega loputamisest ja vee välja sülitamisest ja/või hammaste pesust kohe pärast iga ravimiannuse võtmist. Arst võib määrata teile kandidiaasi raviks seenevastast ravimit.
- Valutavad paistes liigesed ja lihasvalu.
- Lihaskrambid.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud ka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel.

- Kopsupõletik ja bronhiit (kopsunakkus). Teavitage oma arsti, kui teil tekib Aerivio Spiromax'i võtmisel ükskõik milline järgmistest sümptomitest, kuna need võivad olla kopsunakkuse sümptomid: palavik või külmavärinad; suurenenud limaeritus, muutused lima värvis; köha tugevnemine või hingamisraskuste süvenemine.
- Verevalumid ja luumurrud.
- Ninakõrvalkoobaste põletik (sinusiit, surve või kinnisustunne ninas, põskedes ja silmade taga, millega mõnikord kaasneb tuikav valu).
- Kaaliumisisalduse langus veres (sellega võib kaasneda ebahühtlane südametöö, lihasnõrkus, krambid).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- Suhkru (glükoosi) sisalduse tõus veres (hüperglükeemia). Kui teil on diabeet, võib vajalikuks osutada sagedasem veresuhkru kontrollimine ja teie tavalise diabeediravi kohandamine.
- Katarakt (silmaläätse hägustumine).
- Südame väga kiire löögisagedus (tahhükardia).

- Värisemistunne (treemor), kiired või ebahühtlased südamelöögid (palpitatsioonid) – need on üldjuhul kahjutud ja taanduvad ravi jätkudes.
- Valu rindkeres.
- Murelikkus (ehkki seda esineb peamiselt lastel, kui neile määratakse sama ravimikombinatsiooni, kuid nõrgemates annustes).
- Unehäired.
- Allergiline nahalööve.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- **Hingamisraskused või hingeldus, mis süveneb vahetult pärast Aerivio Spiromax'i kasutamist.** Sel juhul tuleb Aerivio Spiromax'i inhalaatori kasutamine lõpetada. Kasutage hingamise hõlbustamiseks oma kiiretoimelist hooravi inhalaatorit ja **pöörduge otsekohe oma arsti poole.**
- Aerivio Spiromax võib mõjutada steroidhormoonide normaalset tootmist organismis, eriti juhul, kui seda kasutatakse pika ajaperioodi jooksul. Sellega kaasnevad järgmised kõrvaltoimed:
 - kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel,
 - luude hõrenemine,
 - glaukoom,
 - kehakaalu tõus,
 - ümar (kuukujuuline) nägu (Cushingi sündroom),

Arst kontrollib teid regulaarselt nende kõrvaltoimete osas ja määrab selle ravimikombinatsiooni madalaima annuse, millega saab teie astmat kontrolli all hoida.

- Muutused käitumises, nt ebatavaline aktiivsus ja ärrituvus (ehkki neid esineb peamiselt lastel, kui neile määratakse sama ravimikombinatsiooni, kuid nõrgemates annustes).
- Ebahühtlane või ebaregulaarne südame töö või lisalöögid (arütmia). Teavitage oma arsti, aga ärge lõpetage Aerivio Spiromax'i võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud.
- Söögitoru seennakkus, mis võib raskendada neelamist.

Esinemissagedus teadmata, kuid võivad samuti esineda

- Depressioon või agressioon (ehkki neid esineb suurema tõenäosusega lastel, kui neile määratakse sama ravimikombinatsiooni, kuid nõrgemates annustes).
- Nägemise ähmastumine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aerivio Spiromax'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja inhalaatori etiketil pärast märget „Kõlblik kuni"/„EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. **Pärast fooliumpakendi eemaldamist hoidke huulikukate suletuna.**
- **Kasutada 3 kuu jooksul pärast fooliumpakendi eemaldamist.** Märkige fooliumpakendi avamise kuupäev inhalaatori etiketile.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aerivio Spiromax sisaldab

- Toimeained on salmeterool ja flutikasoonpropionaat. Üks mõõdetud annus sisaldab 50 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati. Üks inhaleeritav annus (huulikust saadav annus) sisaldab 45 mikrogrammi salmeterooli (salmeteroolksinafoadina) ja 465 mikrogrammi flutikasoonpropionaati.
- Teine koostisosa on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2, „Aerivio Spiromax sisaldab laktoosi”).

Kuidas Aerivio Spiromax välja näeb ja pakendi sisu

Aerivio Spiromax on inhalatsioonipulber.

Üks Aerivio Spiromax inhalaator sisaldab 60 annust, sellel on valge korpus ja poolläbipaistev kollane huulikukate.

Pakendid 1 ja 3 inhalaatoriga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

(Ainult Poolas) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS

filiaal
Tel: +372 661 0801
Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

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

Iirimaa
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 filiale Latvija
Tel: +371 67 323 666

Ühendkuningriik
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.