

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BiResp Spiromax 160 mikrogrammi / 4,5 mikrogrammi inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks manustatav annus (huulikult väljuv annus) sisaldab 160 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

See vastab 200 mikrogrammi budesoniidi ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):
üks annus sisaldab ligikaudu 5 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber.

Valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

BiResp Spiromax on näidustatud astma regulaarseks raviks täiskasvanutele ja noorukitele (12-aastased ja vanemad), kui inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-adrenotseptori agonisti kombineeritud kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta2-adrenotseptori agonistid ei taga piisavat kontrolli;
- või
- patsientidel, kellel on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritavate kortikosteroidide ja pikatoimeliste beeta2-adrenotseptori agonistidega.

KOK

BiResp Spiromax on näidustatud kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) (forsseeritud ekspiratoorse sekundimahuga 1 sekundis (FEV₁) < 70% normist (pärast bronhodilataatori kasutamist)) ja korduvate ägenemiste anamneesiga täiskasvanud patsientide (18-aastased ja vanemad) sümptomaatiliseks raviks, kui väljendunud haigussümptomid püsivad vaatamata regulaarsele ravile pikatoimeliste bronhodilataatoritega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Astma

BiResp Spiromax ei ole mõeldud astma esmaraviks.

BiResp Spiromax ei ole sobiv ravi täiskasvanud patsiendile või noorukile, kelle astma on kerge.

BiResp Spiromax'i annustamine on individuaalne ja kohandatakse vastavalt haiguse raskusele. Sellega peab arvestama mitte ainult kombineeritud ravi alustamisel, vaid ka säilitusannuse kohandamisel. Kui konkreetne patsient vajab inhalaatoris kasutatavast erinevat annuste kombinatsiooni, tuleb talle määrata β_2 -adrenotseptori agonistide ja/või kortikosteroidide sobivad annused eraldi inhalaatoritena.

Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib kaaluda BiResp Spiromax'i annuse järk-järgulist vähendamist. Raviarst / tervishoiutöötaja peab patsiente regulaarselt jälgima, et BiResp Spiromax'i annus jääks optimaalseks. Ravimit tuleb kohandada väikseima annuseni, mille juures säilib efektiivne kontroll sümptomite üle.

Kui sobiv annus osutub väiksemaks kui on võimalik manustada BiResp Spiromax'iga, on vaja üle minna alternatiivsele fikseeritud annustega budesoniidi ja formoteroolfumaraadi kombinatsioonile, mis sisaldab inhaleeritava kortikosteroidi väiksemat annust. Kui väikseim soovitatav annus tagab pikaajalise sümptomite kontrolli, võib järgmise sammuna proovida ainult inhaleeritavale kortikosteroidile üleminekut.

BiResp Spiromax'i korral on kaks ravimeetodit:

Säilitusravi BiResp Spiromax'iga: BiResp Spiromax'i manustatakse regulaarse säilitusravina koos eraldi manustatava kiiretoimelise bronhodilataatorit sisaldava leevendusinhalaatoriga.

Säilitus- ja hooravi BiResp Spiromax'iga: BiResp Spiromax'i manustatakse regulaarselt säilitusravina ja vajadusel tekkinud sümptomite leevendamiseks.

Säilitusravi BiResp Spiromax'iga

Patsientidele tuleb selgitada, et nad hoiaksid alati käepärast ka oma kiiretoimelise bronhodilataatoriga leevendusinhalaatorit, mida saab vajadusel kasutada hooravimina.

Soovitatavad annused:

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad): 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Mõni patsient võib vajada maksimaalselt kuni 4 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Noorukid (12-aastased ja vanemad): 1...2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Kui tavapärane kaks korda ööpäevas annustamine tagab sümptomite leevendumise, võib väiksemaks efektiivseks annuseks määrata BiResp Spiromax'i annustamise üks kord ööpäevas, kui raviarst leiab, et kontrolli säilitamiseks on vajalik pikatoimeline bronhodilataator kombinatsioonis inhaleeritava kortikosteroidiga.

Eraldi kiiretoimelise bronhodilataatori sagenev kasutamine näitab seisundi halvenemist ja viitab astmaravi ümberhindamise vajadusele.

Säilitusravi ja hooravi BiResp Spiromax'iga

Patsiendid manustavad BiResp Spiromax'i igapäevase säilitusannuse ja lisaks kasutavad BiResp Spiromax'i sümptomite tekkimise korral vastavalt vajadusele. Patsientidele tuleb selgitada, et BiResp Spiromax peab alati olema käepärast, et seda saaks vajadusel kasutada hooravimina.

BiResp Spiromax'i hooravimina kasutavate patsientide puhul peavad arst ja patsient arutama BiResp Spiromax'i ennetavat kasutamist allergeenide või füüsilise koormuse põhjustatud bronhokonstriktsiooni korral; soovitatava kasutamise korral peab arvesse võtma vajaduse sagedust.

Bronhodilatsiooni sagedase vajaduse korral ilma inhaleeritavate kortikosteroidide annuse vastava suurendamiseta tuleb kaaluda mõnda teist hooravimit.

Säilitus- ja hooravi BiResp Spiromax'iga tuleks kaaluda eriti neil patsientidel, kellel:

- astma ei allu piisavalt ravile ja tekib sageli vajadus leevendusinhalaatori järele;
- on varem esinenud astma ägenemisi, mis on vajanud meditsiinilist sekkumist.

Patsiente, kes kasutavad sageli ja palju BiResp Spiromax'i vajaduse korral manustatavaid inhalatsioone, peab hoolikalt jälgima annusega seotud kõrvaltoimete suhtes.

Soovitatavad annused:

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad): soovitatav säilitusannus on 2 inhalatsiooni ööpäevas, mida inhaleeritakse kas üks kord hommikul ja üks kord õhtul või 2 inhalatsiooni korraga kas hommikul või õhtul. Mõnel patsiendil võib sobiv säilitusannus olla 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Vajadusel peavad patsiendid sümptomite avaldumisel inhaleerima 1 lisaannuse. Kui sümptomid ei taandu paari minutiga, tuleb manustada veel üks lisaannus. Ühe episoodi ajal ei tohi kasutada rohkem kui 6 annust.

Tavaliselt ei ole rohkem kui 8 inhalatsioonist koosnevat ööpäevast koguannust vaja, siiski võib piiratud aja jooksul kasutada ka kuni 12 inhalatsioonist koosnevat ööpäevast koguannust. Patsiendid, kes kasutavad üle 8 inhalatsiooni ööpäevas, peavad kindlasti arsti poole pöörduma. Nende seisundit tuleb uuesti hinnata ja säilitusravi üle vaadata.

KOK

Soovitatavad annused:

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad): 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad:

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Puuduvad erinõuded ravimi annustamisel eakatele patsientidele.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsiooni kasutamise kohta maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Kuna budesoniid ja formoterool eemaldatakse organismist peamiselt maksametabolismi kaudu, võib raske maksatsirroosiga patsientidel eeldada suuremat ekspositsiooni.

Lapsed

BiResp Spiromax'i ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Seda ravimit ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Manustamisviis

Ainult inhalatsiooniks.

Spiromax on hingamisega käivituv ja sissehingatava õhu kaudu juhitud inhalaator, mis tähendab, et toimeained jõuavad hingamisteedesse, kui patsient hingab sisse läbi huuliku. Mõõduka ja raske

astmaga patsiendid on võimelised looma piisava sissehingatava õhu voolukiiruse, et Spiromax'ist vabaneks raviannus (vt lõik 5.1).

Et ravi toimiks, tuleb BiResp Spiromax'i õigesti kasutada. Seetõttu peavad patsiendid lugema hoolikalt patsiendi infolehte ja järgima infolehes antud üksikasjalikke kasutusjuhiseid.

BiResp Spiromax'i kasutamine koosneb kolmest sammust: avamine, hingamine ja sulgemine, mida on kirjeldatud allpool.

Avamine: Hoidke Spiromax'i huulikukattega allpool ning avage huulikukate, lükates seda allapoole, kuni ühekordne klõpsatus annab märku selle täielikust avanemisest.

Hingamine: Asetage huulik hammaste vahele, nii et huuled on surutud huuliku ümber, ärge hammustage inhalaatori huulikut. Hingake jõuliselt ja sügavalt läbi huuliku sisse. Eemaldage Spiromax suult ja hoidke hinge kinni 10 sekundi jooksul või nii kaua, kuni see on patsiendi jaoks mugav.

Sulgemine: Hingake tasakesi välja ja sulgege huulikukate.

Samuti on oluline teavitada patsiente, et ravimit ei tohi enne kasutamist loksutada, läbi Spiromax'i ei tohi välja hingata ning „Hingamise“ sammuks valmistudes ei tohi blokeerida õhuavasid.

Patsiente tuleb teavitada ka sellest, et pärast inhaleerimist peab suud veega loputama (vt lõik 4.4).

Tulenevalt abiainena kasutatud laktoosist võib patsient tunda BiResp Spiromax'i kasutamisel maitset.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 nimetatud abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nõuanded manustamiseks

Raviarst / tervishoiutöötaja peab patsiendi seisundit regulaarselt uuesti hindama, et hoida BiResp Spiromax'i annust optimaalsena. Ravimit tuleb annustada väikseima annusena, mille puhul säilib efektiivne kontroll sümptomite üle. Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib kaaluda BiResp Spiromax'i annuse järk-järgulist vähendamist. Kui sobiv annus osutub BiResp Spiromax'ist saadavast väiksemaks, on vaja üle minna alternatiivse fikseeritud annusega budesoniidi ja formoteroolfumaraadi kombinatsiooni manustamisele, mis sisaldab inhaleeritava kortikosteroidi väiksemat annust.

Raviannust vähendavate patsientide regulaarne jälgimine on oluline.

Patsiente tuleb teavitada, et neil peab alati olema käepärast inhalaator hooravimiga, milleks võib olla kas BiResp Spiromax (BiResp Spiromax'i nii säilitus- kui ka hooravina kasutavatel astmapatsientidel) või eraldi kiiretoimeline bronhodilataator (BiResp Spiromax'i ainult säilitusravina kasutavatel astmapatsientidel).

Ravi lõpetamisel on soovitatav annust järk-järgult vähendada ning mitte katkestada ravimi kasutamist järsult. Inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise täielikku lõpetamist ei tohi kaaluda, välja arvatud juhul, kui see on ajutiselt vajalik astma diagnoosi kinnitamiseks.

Patsientidele tuleb meelde tuletada, et nad manustaksid BiResp Spiromax'i säilitusannust nii, nagu on neile määratud, tehes seda ka sümptomite puudumisel. BiResp Spiromax'i profülaktilist kasutamist (nt enne kehalist koormust) ei ole uuritud. Vajadusel BiResp Spiromax'i inhalatsioon tuleb kasutada ainult sümptomite avaldumisel, need ei ole mõeldud regulaarseks profülaktiliseks kasutamiseks (nt

enne kehalist koormust). Bronhodilatsiooni sagedase vajaduse korral ilma inhaleeritavate kortikosteroidide annuse vastava suurendamiseta tuleb kaaluda mõnda teist hooravimit.

Haiguse ägenemine

Ravi ajal BiResp Spiromax'iga võib esineda tõsiseid astmaga seotud kõrvaltoimeid ja ägenemisi. Kui astma sümptomid ei allu ravile või halvenevad pärast ravi alustamist BiResp Spiromax'iga, peavad patsiendid jätkama ravi, kuid pöörduma ka arsti poole.

Kui ravi patsiendile ei toimi või ta ületab BiResp Spiromax'i suurimat soovitatavat annust, tuleb pöörduda arsti poole (vt lõik 4.2). Järsk ja süvenev halvenemine võib olla astma või KOK-i puhul eluohtlik ning patsient vajab erakorralist meditsiinilist abi. Sellises olukorras tuleb kaaluda vajadust suurendada ravi kortikosteroididega, nt teha ravikuur suukaudsete kortikosteroididega või infektsiooni olemasolul kaaluda ravi antibiootikumidega.

Patsiendid ei tohi alustada BiResp Spiromax'iga ravi seisundi ägenemise ajal või kui nende astma on oluliselt või äkiliselt halvenenud.

Süsteemsed toimed

Süsteemsed toimed võivad esineda mis tahes inhaleeritava kortikosteroidi kasutamisel, eriti aga pikaks ajavahemikuks määratud suurte annuste korral. Inhalatsioonravi korral esinevad sellised toimed palju väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide manustamisel.

Võimalikud süsteemsed toimed on Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom ning harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (vt lõik 4.8).

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.

Toime luutihedusele

Võimalikku toimet luutihedusele tuleb arvestada eriti nende patsientide puhul, kes saavad pikemat aega suuri annuseid ja kellel on kaasnevaid osteoporoosi riskitegureid.

Täiskasvanutel läbiviidud uuringud inhaleeritava budesoniidiga annustes 800 mikrogrammi ööpäevas (mõõdetud annus) ei ole näidanud olulisi toimeid luu mineraalsele tihedusele. Budesoniidi/formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud kombinatsiooni suuremate annuste toime kohta teave puudub.

Neerupealiste funktsioon

Ravi täiendavate süsteemsete steroidide või inhaleeritava budesoniidiga ei tohi järsult katkestada.

Pikaajaline ravi inhaleeritavate kortikosteroidide suurte annustega (eriti juhul kui kasutatakse soovitatavast suuremaid annuseid) võib samuti põhjustada neerupealiste funktsiooni kliiniliselt olulist pärssumist. Seepärast tuleks stressirohketel perioodidel (nt rasked infektsioonid või plaanilised operatsioonid) kaaluda täiendavat süsteemset ravi kortikosteroidiga. Steroidide annuste kiire vähendamine võib põhjustada ägedat neerupealiste puudulikkust. Ägeda neerupealiste puudulikkuse sümptomid ja nähud ei pruugi olla väga selgelt väljendunud, nendeks võivad olla nt isutus, kõhuvalu,

kaalukaotus, väsimus, peavalu, iiveldus, oksendamine, teadvuse hägunemine, krambid, hüpotensioon ja hüpoglükeemia.

Paradoksaalne bronhospasm

Annustamise järgselt võib tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb kohe vilistava hingamise ja õhupuuduse süvenemine. Kui patsiendil tekib paradoksaalne bronhospasm, tuleb BiResp Spiromax'i kasutamine otsekohe katkestada, patsient tuleb läbi vaadata ning vajadusel määrata alternatiivne ravi. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele sissehingatavale bronhodilataatorile ja seda tuleb kohe ravida (vt lõik 4.8).

Üleminek suukaudselt ravilt

Kui on vähimatki põhjust kahtlustada, et eelnev süsteemne steroidiga ravi võis kahjustada neerupealiste funktsiooni, tuleb patsientidele budasoniidi/formoteroolfumaraadi fikseeritud annuses kombinatsioonravi manustamisega olla ettevaatlik.

Inhaleeritava budasoniidiga ravimise soodsad toimed üldiselt minimeerivad vajadust suukaudsete steroidide manustamiseks, kuid patsientidel, kes viiakse üle ravilt suukaudsete steroididega, võib veel mõnda aega esineda risk vähenenud neerupealiste funktsiooniks. Pärast suukaudse steroidiga ravi lõppu võib taastumiseks kuluda märkimisväärne aeg ja seega võib patsientidel, kes lähevad suukaudselt steroidiga ravilt üle inhaleeritavale budasoniidiga ravile, esineda veel mõnda aega neerupealiste funktsiooni vähenemise risk. Sel juhul tuleks regulaarselt jälgida hüpotaalamuse-ajuripatsi-adrenokortikaalse (HPA) telje funktsiooni.

Üleminekul suukaudselt ravilt budasoniidi/formoteroolfumaraadi fikseeritud annusega kombinatsioonravile avaldub üldjuhul steroidide süsteemse toime nõrgenemine, mis võib põhjustada allergilisi või artriidi sümptomeid, nt riniiti, ekseemi ning lihase- ja liigesevalu. Sel juhul tuleb alustada nende seisundite spetsiifilist ravi. Harvadel juhtudel, kui esinevad sümptomid nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine, tuleb arvestada võimalusega, et glükokortikosteroidide üldine toime ei ole piisav. Neil juhtudel on mõnikord vaja ajutiselt suurendada suukaudsete glükokortikosteroidide annust.

Suuõõne infektsioonid

Et minimeerida suu- ja neelukandidiaasi tekkeriski, tuleb patsienti teavitada, et pärast annuse inhaleerimist peab suud veega loputama. Kui tekib orofarüingeaalne soor, peavad patsiendid suud veega loputama ka pärast ravimi vajadusel inhaleerimist.

Lapsed

Inhaleeritavate kortikosteroididega pikaajalist ravi saavate laste pikkust on soovitatav regulaarselt mõõta. Kui kasv on aeglustunud, tuleb raviskeem ümber hinnata eesmärgiga vähendada inhaleeritava kortikosteroidi annust võimalusel väikseima efektiivse annuseni kontrolli säilitamiseks astma sümptomite üle. Tuleb hoolikalt kaaluda kortikosteroididega ravi kasulikkust ning kasvu pärssimise võimalikke riske. Lisaks tuleb kaaluda vajadust suunata patsient laste pulmonoloogi vastuvõtule.

Piiratud andmed pikaajalistest uuringutest viitavad sellele, et enamik inhaleeritud budasoniidiga ravitud lastest ja noorukitest saavutavad lõpuks oma täiskasvanuea pikkuse. Ravi alguses on siiski täheldatud väikest ent mööduvat kasvu pidurdumist (ligikaudu 1 cm). Tavaliselt avaldub see ravi esimesel aastal.

KOK-iga patsiendid

BiResp Spiromax'i kohta ei ole saadaval andmeid kliinilistest uuringutest KOK-iga patsientidel, kellel on bronhilõõgasti-eelne $FEV_1 > 50\%$ eeldatavast väärtusest ja bronhilõõgasti-järgne $FEV_1 > 70\%$ eeldatavast väärtusest (vt lõik 5.1).

Pneumoonia

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitud KOK-iga patsientidel on täheldatud pneumoonia, sealhulgas haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Leitud on mõningaid tõendeid pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, aga seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisest erinevuste kohta seoses pneumoonia tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad jääma valvsaks võimaliku pneumoonia tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemise sümptomitega. KOK-iga patsientide pneumoonia tekkeriski tegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Koostoimed teiste ravimitega

Vältida tuleb samaaegset ravi itrakonasooli, ritonaviiri või teiste CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Kui see ei ole võimalik, peab ajavahemik koostoimet omavate ravimpreparaatide manustamise vahel olema nii pikk kui võimalik. Budsoniidi/formoteroolfumaraadi fikseeritud annuses kombinatsioonravi ei ole soovitatav CYP3A4 tugevaid inhibiitoreid kasutavatele patsientidele.

Ettevaatus teatud haiguste korral

Budsoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on türeotoksikoos, feokromotsütoom, suhkurtõbi, ravimata hüpokaleemia, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, idiopaatiline subvalvulaarne aordistenoos, raske hüpertensioon, aneurüsm või mõni muu raske kardiovaskulaarne haigus nagu südame isheemiatõbi, tahhüarütmia või raske südamepuudulikkus.

Ettevaatlik peab olema pikenenud QTc-intervalliga patsientide ravimisel. Formoterool võib ise põhjustada QTc-intervalli pikenemist.

Inhaleeritavate kortikosteroidide annus ja vajadus tuleb üle vaadata patsientidel, kellel on aktiivne või varjatud kopsutuberkuloos või hingamisteede seen- või viirusinfektsioon.

Diabeedihäigetel tuleb kaaluda täiendavate vere glükoosisisaldust reguleerivate ravimite kasutamist.

β_2 -adrenotseptori agonistid

Potentsiaalselt raske hüpokaleemia võib tekkida suurtes annustes β_2 -adrenotseptori agonistide manustamisel. Samaaegne ravi β_2 -adrenotseptori agonistidega ja hüpokaleemiat või hüpokaleemilist toimet tugevdavate ravimitega (nt ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid), võib võimendada β_2 -adrenotseptori agonisti võimalikku hüpokaleemilist toimet.

Ravi β_2 -adrenotseptori agonistidega võib põhjustada insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketoonkehade sisalduse suurenemist veres.

Eriti ettevaatlik tuleb olla ebastabiilse astma ja hooravi-bronhodilataatorite varieeruva kasutamise korral, ägeda raske astma korral (kuna hüpokaleemia võib suurendada seonduvat riski) ning teistel juhtudel, mil hüpokaleemia esinemise tõenäosus on suurenenud. Sellistel juhtudel on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

CYP3A4 tugevad inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja HIV proteaasi inhibiitorid) võivad märkimisväärselt suurendada budesoniidi plasmakontsentratsiooni ja nende samaaegset kasutamist tuleb vältida. Kui see ei ole võimalik, peab ajavahemik inhibiitori ja budesoniidi manustamise vahel olema nii pikk kui võimalik (vt lõik 4.4). CYP3A4 tugevaid inhibiitoreid kasutavatele patsientidele ei ole säilitus- ja hooravi budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annuste kombinatsiooniga soovitatav.

CYP3A4 tugev inhibiitor ketokonasool (annuses 200 mg üks kord ööpäevas) suurendas samaaegselt suukaudselt manustatud budesoniidi (ühekordne annus 3 mg) plasmakontsentratsiooni keskmiselt kuuekordselt. Kui ketokonasooli manustati 12 tundi pärast budesoniidi, tõusis kontsentratsioon keskmiselt vaid kolm korda, mis näitab, et manustamisaegade eraldamine võib vähendada plasmakontsentratsiooni suurenemist. Vähesed andmed, mis käsitlevad sellist koostoimet budesoniidi suurte inhaleeritavate annuste korral, näitavad, et plasmakontsentratsioonid võivad märkimisväärselt suureneda (keskmiselt neli korda), kui itrakonasooli (200 mg üks kord ööpäevas) manustatakse samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (ühekordne annus 1000 mikrogrammi).

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 suurenemise riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes.

Farmakodünaamilised koostoimed

Beeta-adrenoblokaatorid võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. Seepärast ei tohi budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annuste kombinatsiooni manustada koos beeta-adrenoblokaatoritega (sh silmatilgad), välja arvatud juhul kui selleks on kaalukaid põhjuseid.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, fenotiasiinide, antihistamiinikumide (terfenadiin) ja tritsükliliste antidepressantidega võib pikendada QTc-intervalli ning suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski.

Lisaks võivad levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol halvendada südame taluvust β_2 -sümpatomimeetikute suhtes.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt anesteasiat halogeenitud süsivesinikega, on suurem rütmihäirete tekkerisk.

Teiste β -adrenergiliste ja antikoliinergiliste ravimite samaaegsel kasutamisel võib esineda aditiivne bronhodilateeriv toime.

Hüpokaleemia võib südame glükosiididega ravi saavatel patsientidel suurendada kalduvust rütmihäirete tekkeks.

Budesoniidil ja formoteroolil ei ole täheldatud koostoimeid teiste astmaravis kasutatavate ravimitega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsiooni kasutamise või formoterooli ja budesoniidi samaaegse kasutamise kohta raseduse ajal. Rottide embrüofetaalse arengu uuringuandmed ei näidanud kombinatsiooni kasutamisel mingeid lisatoimeid.

Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes tekitasid formoterooli väga suured süsteemsed kontsentratsioonid reproduktiooniuringutes kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

Ligikaudu 2000 ravi saanud raseda uurimisel saadud andmed ei näita teratogeense riski suurenemist inhaleeritava budesoniidi kasutamisel. Loomkatsetes on näidatud, et glükokortikosteroidid põhjustavad väärarenguid (vt lõik 5.3). Tõenäoliselt ei ole see leid asjakohane inimestele soovitatavate annuste puhul.

Samuti on loomkatsetes tuvastatud, et suured sünnieelsed glükokortikoidide annused suurendavad emakasisesse kasvu aeglustumise, täiskasvanute südame-veresoonkonna haiguste ja glükokortikoidretseptorite tiheduse, neurotransmitterite ringluse ja käitumise püsivate muutuste riski toimeaine kontsentratsioonide juures, mis on teratogeensest annusevahemikust väiksemad.

Raseduse ajal võib budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsiooni kasutada ainult tingimusel, et kasulikud toimed kaaluvad üles võimalikud ohud. Astma piisavaks kontrolli all hoidmiseks tuleb kasutada budesoniidi väikseimat toimivat annust.

Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Raviannuste korral ei ole oodata mingit toimet rinnapiima saavale lapsele. Ei ole teada, kas formoterool eritub rinnapiima. Rottidel on emaslooma piimas leitud formoterooli väikseid koguseid. Budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsiooni võib imetamise ajal manustada vaid juhul, kui eeldatav kasu emale ületab mis tahes võimaliku ohu lapsele.

Fertiilsus

Budesoniidi võimaliku toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Reproduktiooniuringud loomadel on formoterooli suure süsteemse kontsentratsiooni korral näidanud isaste rottide viljakuse mõningast vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BiResp Spiromax'il ei ole või on ebaoluline mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kuna BiResp Spiromax sisaldab nii budesoniidi kui ka formoterooli, võivad avalduda samad kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud vastavate ainete korral. Nende kahe koostisosa samaaegse

manustamise järgselt ei ole kõrvaltoimete esinemissagedus suurenenud. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on β_2 -adrenotseptori agonisti farmakoloogiliselt eeldatavad kõrvaltoimed, näiteks treemor ja palpitatsioonid. Need on üldjuhul kerged ja kaovad enamasti mõnepäevase ravi järel. Kolm aastat kestnud budesoniidi kliinilises uuringus esines KOK-i korral naha verevalumeid ja kopsupõletikku esinemissagedustega vastavalt 10% ja 6%, võrdlusena olid need näitajad platseeborühmas vastavalt 4% ja 3% (vastavalt $p < 0,001$ ja $p < 0,01$).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on vastavalt organsüsteemile ja esinemissagedusele loetletud kõrvaltoimed, mida seostati budesoniidi või formoterooli kasutamisega. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: 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 $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Suu- ja neelukandidiaas, pneumoonia (KOK-iga patsientidel)
Immuunsüsteemi häired	Harv	Kiiret või hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, nt eksanteem, nõgestõbi, kihelus, dermatiit, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsed häired	Väga harv	Cushingi sündroom, neerupealiste supressioon, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaleemia
	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Agressiivsus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, ärevus, unehäired
	Väga harv	Depressioon, käitumuslikud muutused (valdavalt lastel)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, treemor
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Väga harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Väga harv	Katarakt ja glaukoom
	Aeg-ajalt	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Tahhükardia
	Harv	Südame rütmihäired, nt kodade fibrillatsioon, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
	Väga harv	Stenokardia QTc-intervalli pikenemine
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Vererõhu kõikumised
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kerge kurguärritus, köhimine, düsfoonia, sh hääle kähedus
	Harv	Bronhospasm
	Väga harv	Paradoksaalne bronhospasm
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Verevalumid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Suu- ja neelu kandidiaas on põhjustatud toimeaine ladestumisest. Patsiendile antud soovitus loputada suud veega pärast iga annust minimiseerib riski. Suu- ja neelu kandidiaas allub tavaliselt paiksele seentevastasele ravile, inhaleeritava kortikosteroidi kasutamist pole vaja katkestada. Bronhodilatsiooni

sagedase vajaduse korral ilma inhaleeritavate kortikosteroidide annuse vastava suurendamiseta tuleb kaaluda mõnda teist hooravimit.

Paradoksaalne bronhospasm esineb väga harva (vähem kui ühel inimesel 10 000st), avaldudes vilistava hingamise ja õhupuuduse süvenemisena kohe pärast annustamist. Paradoksaalne bronhospasm allub ravile kiiretoimelise inhaleeritava bronhodilataatoriga ja seda tuleb viivitamatult ravida. BiResp Spiromax'i kasutamise peab otsekohe katkestama, tuleb uuesti hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel määrata alternatiivne ravi (vt lõik 4.4).

Võivad avalduda inhaleeritavate kortikosteroidide süsteemsed toimed, seda eriti pikemaks ajaks määratud suurte annuste korral. Sellised toimed esinevad oluliselt väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on Cushingi sündroom, Cushingi-laadsete tunnuste, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom. Esineda võib ka suurenenud vastuvõtlikkust infektsioonidele ja stressiga kohanemise võime halvenemist. Toimed sõltuvad tõenäoliselt annusest, ekspositsioonist, samaaegsest ja eelnevast kokkupuutest steroididega ning individuaalsest tundlikkusest.

Ravi β_2 -adrenotseptori agonistidega võib viia insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketoonkehade sisalduse suurenemiseni veres.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Formoterooli üleannustamine võib põhjustada β_2 -adrenotseptori agonistidele omaseid toimeid: treemor, peavalu, palpitatsioonid. Üksikjuhtudel on teatatud sellistest sümptomitest nagu tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, QTc-intervalli pikenemine, arütmia, iiveldus ja oksendamine. Näidustatud on toetav ja sümptomaatiline ravi. 90 mikrogrammi suuruse annuse manustamine kolme tunni vältel ägeda bronhiaalse obstruktsiooniga patsientidele ei tekitanud ohutusprobleeme.

Budesoniidi äge üleannustamine (isegi massiivsete annuste korral) arvatavasti kliinilisi probleeme ei põhjusta. Liigsuurte annuste pideval kasutamisel võivad avalduda glükokortikosteroidide süsteemsed toimed, nt hüperkortsism ja neerupealiste supressioon.

Kui ravi BiResp Spiromax'iga tuleb katkestada ravimpreparaadi formoteroolkomponendi üleannustamise tõttu, peab kaaluma sobivat inhaleeritavat kortikosteroidiga ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ja teised hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained.

ATC-kood: R03AK07

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

BiResp Spiromax sisaldab formoterooli ja budesoniidi, millel on erinevad toimemehhanismid ning aditiivne toime astma ägenemiste vähendamisel. Budesoniidi ja formoterooli teatavad omadused

võimaldavad seda kombinatsiooni kasutada kas astma säilitus- ja leevendusravina või ainult astma säilitusravina.

Budesoniid

Budesoniid on glükokortikosteroid, millel on inhaleerimisel annusest sõltuv põletikuvastane toime hingamisteedele, mille tagajärjel sümptomid taanduvad ja astma ägenemiste sagedus väheneb. Inhaleeritaval budesoniidil on vähem raskeid kõrvaltoimeid kui süsteemsetel kortikosteroididel. Glükokortikosteroidide põletikuvastase toime täpne mehhanism on teadmata.

Formoterool

Formoterool on β_2 -adrenotseptori selektiivne agonist, mis põhjustab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel inhaleerimise korral kiire algusega ja kauakestvat bronhide silelihaste lõõgastust. Bronhodilateeriv toime sõltub annusest, toime algab 1...3 minuti möödudes. Ühekordse annustamise järgselt kestab toime vähemalt 12 tundi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma

Säilitusravi budesoniidi/formoterooliga

Täiskasvanute kliinilised uuringud on näidanud, et formoterooli lisamine budesoniidile leevendas astma sümptomeid ja parandas kopsufunktsiooni ning vähendas ägenemisi.

Kahes 12-nädalases uuringus oli budesoniidi/formoterooli toime kopsufunktsioonile võrdne budesoniidi ja formoterooli vabal kombineerimisel saavutatuga ning ületas budesoniidi monoteraapia toimet. Kõigis ravirühmades kasutati vajadusel lühitoimelist β_2 -adrenotseptori agonisti. Ei ilmnenud märke astmavastase toime nõrgenemisest ajas.

Säilitus- ja hooravi budesoniidi/formoterooliga

Kokku kaasati viide topeltpimedasse kliinilisse uuringusse 12 076 astmapatsienti, keda raviti 6 või 12 kuu jooksul (neist 4447 randomiseeriti budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi rühma). Tingimuseks oli, et vaatamata inhaleeritavate glükokortikosteroidide kasutamisele esines patsientidel astma sümptomeid.

Säilitus- ja hooravi budesoniidi/formoterooliga võimaldas saavutada raskete ägenemiste statistiliselt ja kliiniliselt olulisi vähenemisi kõigi viie uuringu kõigis võrdlusrühmades. See hõlmas budesoniidi/formoterooli suuremas säilitusannuses ja vajadusel võetava terbutaliini (uuring 735) ning budesoniidi/formoterooli samas säilitusannuses ja vajadusel võetava formoterooli või terbutaliini (uuring 734) võrdlust (vt allolevat tabelit). Uuringus 735 olid kopsufunktsioon, sümptomite ravile allumine ja hooravi kasutamine kõigis ravirühmades sarnased. Uuringus 734 vähenesid võrreldes mõlema võrdlusraviga nii haigusnähud kui ka hooravi kasutamine ning paranes kopsufunktsioon. Viie uuringu koondtulemuste alusel ei kasutanud budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi saavad patsiendid hooinhalatsioone keskmiselt 57%-l ravipäevadest. Ei leitud märke tolerantsuse kujunemisest aja jooksul.

Ülevaade rasketest ägenemistest kliinilistes uuringutes

Uuringu number Kestus	Ravirühmad	N	Rasked ägenemised ^a	
			Juhud	Juhud/ patsientaast a kohta
Uuring 735	Budesoniid/formoteroolfumaraatdihüdraat 160/4,5 mikrogrammi kaks korda ööpäevas +	1103	125	0,23 ^b

6 kuud	vastavalt vajadusele			
	Budesoniid/formoteroolfumaraatdihüdraat 320/9 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + terbutaliin 0,4 mg vastavalt vajadusele	1099	173	0,32
	Salmeterool/flutikasoon 2 x 25/125 mikrogrammi kaks korda ööpäevas + terbutaliin 0,4 mg vastavalt vajadusele	1119	208	0,38
Uuring 734 12 kuud	Budesoniid/formoteroolfumaraatdihüdraat 160/4,5 mikrogrammi kaks korda päevas + vastavalt vajadusele	1107	194	0,19^b
	Budesoniid/formoteroolfumaraatdihüdraat 160/4,5 mikrogrammi kaks korda päevas + formoterool 4,5 mikrogrammi vastavalt vajadusele	1137	296	0,29
	Budesoniid/formoteroolfumaraatdihüdraat 160/4,5 mikrogrammi kaks korda päevas + terbutaliin 0,4 mg vastavalt vajadusele	1138	377	0,37

^a Haiglaravi/ravi erakorralise meditsiini osakonnas või ravi suukaudsete steroididega

^b Ägenemiste sageduse vähenemine on mõlemas võrdluses statistiliselt oluline (P-väärtus < 0,01)

Võrreldavat efektiivsust ja ohutust noorukitel ja täiskasvanutel näidati 6 topeltpimesdas uuringus, mis hõlmasid 5 eespool nimetatud uuringut ja ühte lisauuringut, milles kasutati suuremat säilitusannust 160/4,5 mikrogrammi, kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Need hindamised põhinesid kokku 14 385 astmaga patsiendi andmetel, patsientidest 1847 olid noorukid. Nende noorukite arv, kes said budesoniidi/formoterooli säilitus- ja hooravi osana üle 8 inhalatsiooni vähemalt ühel päeval, oli piiratud ja selline kasutus oli harv.

Veel kahes uuringus, milles käsitleti ägedate astmanähtude tõttu arsti poole pöörduvaid patsiente, võimaldas budesoniid/formoterooliga ravi kiiret ja tõhusat bronhilõõgastust, sarnaselt salbutamoolile ning formoteroolile.

KOK

Raske KOK-iga patsientidel hinnati kahes 12 kuu pikkuses uuringus toimet kopsufunktsioonile ja ägenemiste esinemissagedust (määratletud suukaudsete steroidide ravikuuridena ja/või antibiootikumiga ravikuuridena ja/või haiglaravina). Keskmine FEV₁ oli uuringusse kaasamisel 36% eeldatavast normväärtusest. Budesoniid/formoterool vähendas oluliselt ägenemiste keskmist arvu aastas (nagu defineeritud eespool) võrreldes ainult formoterooliga või platseeboga (keskmine esinemissagedus 1,4 võrreldes 1,8...1,9-ga platseebo/formoterooli rühmas). Suukaudsete kortikosteroidide kasutamise päevade keskmine arv patsiendi kohta 12-kuulise perioodi jooksul vähenes veidi budesoniidi/formoterooli rühmas (7...8 päeva patsiendi kohta aastas võrreldes 11...12 päevaga platseebo ja 9...12 päevaga formoterooli rühmas). Kopsufunktsiooni parameetrite, näiteks FEV₁ muutumisel ei leitud budesoniidil/formoteroolil mingeid eeliseid võrreldes formoterooli monoteeraapiaga.

Inspiratoorne tippvool läbi Spiromax'i seadme

Randomiseeritud, avatud platseebouuringus osalesid astmaga lapsed ja noorukid (vanuses 6...17 aastat), astmaga täiskasvanud (vanuses 18...45 aastat), kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega täiskasvanud (KOK, vanuses üle 50 aasta) ning terved vabatahtlikud (vanuses 18...45 aastat) eesmärgiga hinnata inspiratoorset tippvoolu (PIFR) ja teisi seotud inhalatsiooniparameetreid pärast inhaleerimist (platseebot sisaldavast) Spiromax'i seadmest võrreldes inhaleerimisega juba turulolevast mitmeannuselisest kuiva pulbri (platseebot sisaldavast) inhalatsiooniseadmest. Nimetatud rühmades vaadeldi ka kuiva pulbri inhaleerimistehnika suurema praktiseerimise mõju inhalatsiooni kiirusele ja mahule. Nendest uuringutest saadud andmed näitasid, et vaatamata vanusele ja haiguse raskusastmele olid astmaga lapsed, noorukid ja täiskasvanud, nagu ka KOK-iga patsiendid, võimelised saavutama Spiromax'i seadmest voolukiirusi, mis olid sarnased neile, mida saadi läbi turuloleva mitmeannuselise kuiva pulbri inhalatsiooniseadme. Keskmine PIFR, mida astma ja KOK-iga patsiendid saavutasid, oli

üle 60 liitri minutis, millise voolukiiruse juures mõlemad uuritavad seadmed viivad teadaolevalt kopsudesse võrreldavaid ravimikoguseid. Väga väheste patsientide PIFR oli alla 40 l/min; kui PIFR-i oli vähem kui 40 l/min, ei leitud rühmadel vanusest ega haiguse raskusastmest tulenevaid erinevusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Budesoniidi ja formoterooli fikseeritud annuste kombinatsioon ning vastavad üksikravimid on budesoniidi ja formoterooli süsteemse kontsentratsiooni poolest bioloogiliselt võrdväärsed. Vaatamata sellele on fikseeritud annuste kombinatsiooni manustamise järgselt kirjeldatud kortisooli supressiooni mõningast suurenemist võrreldes üksikravimitega. See erinevus ei mõjuta ravimi kliinilist ohutust.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilisi koostoimeid tõendavad andmed puuduvad.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilised omadused olid võrreldavad pärast ainete manustamist üksikravimina või fikseeritud annuste kombinatsioonis. Budesoniidi puhul oli AUC veidi suurem, imendumiskiirus suurem ja maksimaalne plasmakontsentratsioon suurem pärast fikseeritud kombinatsiooni manustamist. Formoterooli puhul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon sarnane fikseeritud kombinatsiooni manustamise järgse väärtusega. Inhaleeritav budesoniid imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 30 minuti vältel pärast inhalatsiooni. Uuringutes jäi budesoniidi keskmine ladestumine kopsus pärast inhaleerimist pulberinhalaatori kaudu vahemikku 32% kuni 44% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 49% manustatud annusest. 6...16 aasta vanustel lastel jäi sarnase annuse korral ravimi ladestumine kopsus samadesse piiridesse kui täiskasvanutel. Plasmakontsentratsioone ei määratud.

Inhaleeritav formoterool imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 10 minuti jooksul pärast inhalatsiooni. Uuringutes jäi formoterooli keskmine ladestumine kopsus pärast inhaleerimist pulberinhalaatori kaudu vahemikku 28% kuni 49% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 61% manustatud annusest.

Jaotumine

Plasmavalguga seondumine on formoterooli puhul ligikaudu 50% ja budesoniidil 90%. Jaotusruumala on formoteroolil ligikaudu 4 l/kg, budesoniidil 3 l/kg. Formoterool inaktiveeritakse konjugatsioonireaktsioonide kaudu (tekivad aktiivsed O-demetüülitud ja deformüleeritud metaboliidid, mis on enamasti inaktiveeritud konjugaadid). Budesoniid allub esmakordsel maksa läbimisel ulatuslikule (umbes 90%) biotransformatsioonile, mille tulemusena tekivad madala glükokortikosteroidse aktiivsusega metaboliidid. Peamiste metaboliitide (6-beeta-hüdroksübudesoniid ja 16-alfa-hüdroksüprednisoloon) glükokortikosteroidne aktiivsus on vähem kui 1% budesoniidi aktiivsusest. Formoterooli ja budesoniidi metaboolsete koostoimete või asendusreaktsioonide kohta andmed puuduvad.

Eritumine

Formoterooli annuse põhiosa metaboliseeritakse maksas, millele järgneb eritumine neerude kaudu. Pärast inhalatsiooni eritub formoterooli manustatud annusest 8% kuni 13% metaboliseerimata kujul uriiniga. Formoteroolil on suur süsteemne kliirens (ligikaudu 1,4 l/min) ja lõpliku eritumise poolväärtusaeg on keskmiselt 17 tundi.

Budesoniid eritub peamiselt CYP3A4 ensüümi poolt katalüüsitud metabolismi käigus. Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga algsel või konjugeeritud kujul. Uriinis leiduvad muutumata budesoniidi kogused on ebaolulised. Budesoniidil on suur süsteemne kliirens (ligikaudu 1,2 l/min) ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenoosset annustamist on keskmiselt 4 tundi.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline toime

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetika lastel ja neerupuudulikkusega patsientidel on teadmata. Maksahaigusega patsientidel võib budesoniidi ja formoterooli kontsentratsioon olla suurenenud.

BiResp Spiromax'i farmakokineetiline profiil

BiResp Spiromax'i hinnati söe blokeeringuga ja ilma selleta läbi viidud farmakokineetilistes uuringutes, võrreldes seda teise heakskiidetud fikseeritud annuse kombinatsiooniga inhaleeritava ravimiga, mis sisaldab samu toimeaineid, budesoniidi ja formoterooli. Seejuures näidati mõlema ravimi võrdväärsust nii süsteemse kontsentratsiooni (ohutus) kui ka kopsus ladestumise (efektiivsus) osas.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii budesoniidi kui ka formoterooli süsteemne saadavus on lineaarses seoses manustatud annusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Budesoniidi ja formoterooliga (kombinatsioonis või eraldi manustatult) läbi viidud loomkatsetes esines liigtugevast farmakoloogilisest toimest tingitud toksilisust.

Reproduktsiooniuringud loomadel on näidanud, et kortikosteroididel, näiteks budesoniidil, on väärenguid tekitav toime (suulaelõhe, skeleti väärengud). Sellised loomkatsete tulemused ei näi olevat siiski asjakohased inimeste soovitatava annuse korral. Reproduktsiooniuringud loomadel on formoterooli suure süsteemse kontsentratsiooni korral näidanud isaste rottide viljakuse mõningast vähenemist ning kliinilisest kasutamisest märksa kõrgemate formoterooli süsteemsete kontsentratsioonide korral ka implantatsioonihäireid ning varase sünnijärgse elulemuse ja sünnikaalu vähenemist. Need loomkatsete tulemused ei ole aga ilmselt inimestele ülekantavad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (mis sisaldab piimavalke).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast fooliumkatte avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast fooliumkatte eemaldamist hoida huulik tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalaator on valge, poolläbipaistva veinpunase huulikukattega. Inhalaatori ravimiga/limaskestadega kokupuutuvad osad on valmistatud akrüülnitriilbutadieenstüreenist (ABS), polüetüleenist (PE) ja polüpropüleenist (PP). Iga inhalaator sisaldab 120 annust ja on pakendatud fooliumisse.

Pakendis on 1, 2 või 3 inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. aprill 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. aprill 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BiResp Spiromax 320 mikrogrammi / 9 mikrogrammi inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks manustatav annus (huulikult väljuv annus) sisaldab 320 mikrogrammi budesoniidi ja 9 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

See vastab 400 mikrogrammi budesoniidi ja 12 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.

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.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

BiResp Spiromax on näidustatud astma regulaarseks raviks täiskasvanutele ja noorukitele (12-aastased ja vanemad), kui inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-adrenotseptori agonisti kombineeritud kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta2-adrenotseptori agonistid ei taga piisavat kontrolli;
- või
- patsientidel, kellel on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritavate kortikosteroidide ja pikatoimeliste beeta2-adrenotseptori agonistidega.

KOK

BiResp Spiromax on näidustatud kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) (forsseeritud ekspiratoorse sekundimahuga 1 sekundis (FEV₁) < 70% normist (pärast bronhodilataatori kasutamist)) ja korduvate ägenemiste anamneesiga täiskasvanud patsientide (18-aastased ja vanemad) sümptomaatiliseks raviks, kui väljendunud haigussümptomid püsivad vaatamata regulaarsele ravile pikatoimeliste bronhodilataatoritega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Astma

BiResp Spiromax ei ole mõeldud astma esmaraviks.

BiResp Spiromax ei ole sobiv ravi täiskasvanud patsiendile või noorukile, kelle astma on kerge.

BiResp Spiromax'i annustamine on individuaalne ja kohandatakse vastavalt haiguse raskusele. Sellega peab arvestama mitte ainult kombineeritud ravi alustamisel, vaid ka säilitusannuse kohandamisel. Kui konkreetne patsient vajab inhalaatoris kasutatavast erinevat annuste kombinatsiooni, tuleb talle määrata β_2 -adrenotseptori agonistide ja/või kortikosteroidide sobivad annused eraldi inhalaatoritena.

Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib kaaluda BiResp Spiromax'i annuse järk-järgulist vähendamist. Raviarst / tervishoiutöötaja peab patsienti regulaarselt jälgima, et BiResp Spiromax'i annus jääks optimaalseks. Ravimit tuleb kohandada väikseima annuseni, mille juures säilib efektiivne kontroll sümptomite üle.

Kui sobiv annus osutub väiksemaks kui on võimalik manustada BiResp Spiromax'iga, on vaja üle minna alternatiivsele fikseeritud annustega budesoniidi ja formoteroolfumaraadi kombinatsioonile, mis sisaldab inhaleeritava kortikosteroidi väiksemat annust. Kui väikseim soovitatav annus tagab pikaajalise sümptomite kontrolli, võib järgmise sammuna proovida ainult inhaleeritavale kortikosteroidile üleminekut.

Patsientidele tuleb selgitada, et nad hoiaksid alati käepärast ka kiiretoimelist bronhodilataatorit, mida saab vajadusel kasutada hooravimina.

Soovitatavad annused:

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad): 1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas. Mõni patsient võib vajada maksimaalselt kuni 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Noorukid (12-aastased ja vanemad): 1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas.

Raviarst/tervishoiutöötaja peab patsienti regulaarselt uuesti hindama, et BiResp Spiromax'i annus oleks optimaalne. Määrata tuleb väikseim annus, millega säilitatakse efektiivne kontroll sümptomite üle. Kui väikseima soovitatud annusega säilitatakse pikaajaline kontroll sümptomite üle, siis järgmine etapp võib hõlmata katsetamist inhaleeritava kortikosteroidi monoterapiaga.

Kui tavapärane kaks korda ööpäevas annustamine tagab sümptomite leevendumise, võib väiksemaks efektiivseks annuseks määrata BiResp Spiromax'i annustamise üks kord ööpäevas, kui raviarst leiab, et kontrolli säilitamiseks on vajalik pikatoimeline bronhodilataator.

Eraldi kiiretoimelise bronhodilataatori sagenev kasutamine näitab seisundi halvenemist ja viitab astmaravi ümberhindamise vajadusele.

BiResp Spiromax 320 mikrogrammi / 9 mikrogrammi tohib kasutada ainult säilitusravina. Säilitus- ja hooraviskeemi tarbeks on saadaval väiksema tugevusega BiResp Spiromax.

KOK

Soovitatavad annused

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):
1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas

Patsientide erirühmad:

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Puuduvad erinõuded ravimi annustamisel eakatele patsientidele.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Budesoniidi ja formoteroolfumaraatidihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsiooni kasutamise kohta maksa- või neerukahjustusega patsientidel andmed puuduvad. Kuna budesoniid ja formoterool eemaldatakse organismist peamiselt maksametabolismi kaudu, võib raske maksatsirroosiga patsientidel eeldada suuremat ekspositsiooni.

Lapsed

BiResp Spiromax'i ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Seda ravimit ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Manustamisviis

Ainult inhalatsiooniks.

Spiromax on hingamisega käivituv ja sissehingatava õhu kaudu juhitud inhalaator, mis tähendab, et toimeained jõuavad hingamisteedesse, kui patsient hingab sisse läbi huuliku. Mõõduka ja raske astmaga patsiendid on võimelised looma piisava sissehingatava õhu voolukiiruse, et Spiromax'ist vabaneks raviannus (vt lõik 5.1).

Et ravi toimiks, tuleb BiResp Spiromax'i õigesti kasutada. Seetõttu peavad patsiendid lugema hoolikalt patsiendi infolehte ja järgima infolehes antud üksikasjalikke kasutusjuhiseid.

BiResp Spiromax'i kasutamine koosneb kolmest sammust: avamine, hingamine ja sulgemine, mida on kirjeldatud allpool.

Avamine: Hoidke Spiromax'i huulikukattega allpool ning avage huulikukate, lükates seda allapoole, kuni ühekordne klõpsatus annab märku selle täielikust avanemisest.

Hingamine: Asetage huulik hammaste vahele, nii et huuled on surutud huuliku ümber, ärge hammustage inhalaatori huulikut. Hingake jõuliselt ja sügavalt läbi huuliku sisse. Eemaldage Spiromax suult ja hoidke hinge kinni 10 sekundi jooksul või nii kaua, kuni see on patsiendi jaoks mugav.

Sulgemine: Hingake tasakesi välja ja sulgege huulikukate

Samuti on oluline teavitada patsiente, et inhalaatorit ei tohi enne kasutamist loksutada, läbi Spiromax'i ei tohi hingata välja ning „Hingamise“ sammuks valmistudes ei tohi blokeerida õhuavasid.

Patsiente tuleb teavitada ka sellest, et pärast inhaleerimist peab suud veega loputama (vt lõik 4.4).

Tulenevalt abiainena kasutatud laktoosist võib patsient tunda BiResp Spiromax'i kasutamisel maitset.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 nimetatud abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nõuanded manustamiseks

Raviarst / tervishoiutöötaja peab patsiendi seisundit regulaarselt uuesti hindama, et hoida BiResp Spiromax'i annust optimaalsena. Ravimit tuleb annustada väikseima annusena, mille juures säilib efektiivne kontroll sümptomite üle. Kui astma sümptomid on saadud kontrolli alla, võib kaaluda BiResp Spiromax'i annuse järk-järgulist vähendamist. Kui sobiv annus osutub BiResp Spiromax'ist

saadavast väiksemaks, on vaja üle minna alternatiivsele fikseeritud annustega budesoniidi ja formoteroolfumaraadi kombinatsioonile, mis sisaldab inhaleeritava kortikosteroidi väiksemat annust.

Raviannust vähendavate patsientide regulaarne jälgimine on oluline.

Patsiente tuleb teavitada, et neil peab alati olema käepärast inhalaator hooravimiga, milleks võib olla kas BiResp Spiromax (BiResp Spiromax'i nii säilitus- kui ka hooravina kasutatavatel astmapatsientidel) või eraldi kiiretoimeline bronhodilataator (BiResp Spiromax'i ainult säilitusravina kasutatavatel astmapatsientidel).

Ravi lõpetamisel on soovitatav annust järk-järgult vähendada ning mitte katkestada ravimi kasutamist järsult.

Patsientidele tuleb meelde tuletada, et nad manustaksid BiResp Spiromax'i säilitusannust nii, nagu on neile määratud, tehes seda ka sümptomite puudumisel. BiResp Spiromax'i profülaktilist kasutamist (nt enne kehalist koormust) ei ole uuritud. Vajadusel BiResp Spiromax'i inhalatsioone tuleb kasutada ainult sümptomite avaldumisel, need ei ole mõeldud regulaarseks profülaktiliseks kasutamiseks (nt enne kehalist koormust). Bronhodilatsiooni sagedase vajaduse korral ilma inhaleeritavate kortikosteroidide annuse vastava suurendamiseta tuleb kaaluda mõnda teist hooravimit.

Haiguse ägenemine

Ravi ajal BiResp Spiromax'iga võib esineda tõsiseid astmaga seotud kõrvaltoimeid ja ägenemisi. Kui astma sümptomid ei allu ravile või halvenevad pärast ravi alustamist BiResp Spiromax'iga, peavad patsiendid jätkama ravi, kuid pöörduma ka arsti poole.

Kui ravi patsiendile ei toimi või ta ületab BiResp Spiromax'i suurimat soovitatavat annust, tuleb pöörduda arsti poole (vt lõik 4.2). Järsk ja süvenev halvenemine võib olla astma või KOK-i puhul eluohtlik ning patsient vajab erakorralist meditsiinilist abi. Sellises olukorras tuleb kaaluda vajadust suurendada ravi kortikosteroididega, nt teha ravikuur suukaudsete kortikosteroididega või infektsiooni olemasolul kaaluda ravi antibiootikumidega.

Patsiendid ei tohi alustada BiResp Spiromax'iga ravi seisundi ägenemise ajal või kui nende astma on oluliselt või äkiliselt halvenenud.

Süsteemsed toimed

Süsteemsed toimed võivad esineda mis tahes inhaleeritava kortikosteroidi kasutamisel, eriti aga pikaks ajavahemikuks määratud suurte annuste korral. Inhalatsioonravi korral esinevad sellised toimed palju väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide manustamisel.

Võimalikud süsteemsed toimed on Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom ning harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel) (vt lõik 4.8).

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.

Toime luutihedusele

Võimalikku toimet luutihedusele tuleb arvestada eriti nende patsientide puhul, kes saavad pikemat aega suuri annuseid ja kellel on kaasnevaid osteoporoosi riskitegureid.

Täiskasvanutel läbiviidud pikaajalised uuringud inhaleeritava budesoniidiga annustes 800 mikrogrammi ööpäevas (mõõdetud annus) ei ole näidanud olulisi toimeid luu mineraalsele tihedusele. Budesoniidi/ formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud kombinatsiooni suuremate annuste toime kohta teave puudub.

Neerupealiste funktsioon

Ravi täiendavate süsteemsete steroidide või inhaleeritava budesoniidiga ei tohi järsult katkestada.

Pikaajaline ravi inhaleeritavate kortikosteroidide suurte annustega (eriti juhul kui kasutatakse soovitatavast suuremaid annuseid) võib samuti põhjustada neerupealiste funktsiooni kliiniliselt olulist pärssumist. Seepärast tuleks stressirohketel perioodidel (nt risked infektsioonid või plaanilised operatsioonid) kaaluda täiendavat süsteemset ravi kortikosteroidiga. Steroidide annuste kiire vähendamine võib põhjustada ägedat neerupealiste puudulikkust. Ägeda neerupealiste puudulikkuse sümptomid ja nähud ei pruugi olla väga selgelt väljendunud, nendeks võivad olla nt isutus, kõhuvalu, kaalukaotus, väsimus, peavalu, iiveldus, oksendamine, teadvuse hägunemine, krambid, hüpotensioon ja hüpoglükeemia.

Paradoksaalne bronhospasm

Annustamise järgselt võib tekkida paradoksaalne bronhospasm, millega kaasneb kohe vilistava hingamise ja õhupuuduse süvenemine. Kui patsiendil tekib paradoksaalne bronhospasm, tuleb BiResp Spiromax'i kasutamine otsekohe katkestada, patsient tuleb läbi vaadata ning vajadusel määrata alternatiivne ravi. Paradoksaalne bronhospasm allub kiiretoimelisele sissehingatavale bronhodilataatorile ja seda tuleb kohe ravida (vt lõik 4.8).

Üleminek suukaudselt ravilt

Kui on vähimatki põhjust kahtlustada, et eelnev süsteemne steroidiga ravi võis kahjustada neerupealiste funktsiooni, tuleb patsientidele budesoniidi/formoteroolfumaraadi fikseeritud annuses kombinatsioonravi manustamisega olla ettevaatlik.

Inhaleeritava budesoniidiga ravimise soodsad toimed üldiselt minimeerivad vajadust suukaudsete steroidide manustamiseks, kuid patsientidel, kes viiakse üle ravilt suukaudsete steroididega, võib veel mõnda aega esineda risk vähenenud neerupealiste funktsiooniks. Pärast suukaudse steroidiga ravi lõppu võib taastumiseks kuluda märkimisväärne aeg ja seega võib patsientidel, kes lähevad suukaudselt steroidiga ravilt üle inhaleeritavale budesoniidiga ravile, esineda veel mõnda aega neerupealiste funktsiooni vähenemise risk. Sel juhul tuleks regulaarselt jälgida hüpotaalamuse-ajuripatsi-adrenokortikaalse (HPA) telje funktsiooni.

Üleminekul suukaudselt ravilt budesoniidi/formoteroolfumaraadi fikseeritud annusega kombinatsioonravile avaldub üldjuhul steroidide süsteemse toime nõrgenemine, mis võib põhjustada allergilisi või artriidi sümptomeid, nt riniiti, ekseemi ning lihase- ja liigesevalu. Sel juhul tuleb alustada nende seisundite spetsiifilist ravi. Harvadel juhtudel, kui esinevad sümptomid nagu väsimus, peavalu, iiveldus ja oksendamine, tuleb arvestada võimalusega, et glükokortikosteroidide üldine toime ei ole piisav. Neil juhtudel on mõnikord vaja ajutiselt suurendada suukaudsete glükokortikosteroidide annust.

Suuõõne infektsioonid

Et minimeerida suu- ja neelukandidiaasi tekkeriski, tuleb patsienti teavitada, et pärast annuse inhaleerimist peab suud veega loputama. Kui tekib orofarüingeaalne soor, peavad patsiendid suud veega loputama ka pärast ravimi vajadusel inhaleerimist (vt lõik 4.2).

Lapsed

Inhaleeritavate kortikosteroididega pikaajalist ravi saavate laste pikkust on soovitatav regulaarselt mõõta. Kui kasv on aeglustunud, tuleb raviskeem ümber hinnata eesmärgiga vähendada inhaleeritava kortikosteroidi annust võimalusel väikseima efektiivse annuseni kontrolli säilitamiseks astma sümptomite üle. Tuleb hoolikalt kaaluda kortikosteroididega ravi kasulikkust ning kasvu pärssimise võimalikke riske. Lisaks tuleb kaaluda vajadust suunata patsient laste pulmonoloogi vastuvõtule.

Piiratud andmed pikaajalistest uuringutest viitavad sellele, et enamik inhaleeritud budesoniidiga ravitud lastest ja noorukitest saavutavad lõpuks oma täiskasvanuea pikkuse. Ravi alguses on siiski täheldatud väikest ent mööduvat kasvu pidurdumist (ligikaudu 1 cm). Tavaliselt avaldub see ravi esimesel aastal.

KOK-iga patsiendid

BiResp Spiromax'i kohta ei ole saadaval andmeid kliinilistest uuringutest KOK-iga patsientidel, kellel on bronhilõõgasti-eelne $FEV_1 > 50\%$ eeldatavast väärtusest ja bronhilõõgasti-järgne $FEV_1 > 70\%$ eeldatavast väärtusest (vt lõik 5.1).

Pneumoonia

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitud KOK-iga patsientidel on täheldatud pneumoonia, sealhulgas haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Leitud on mõningaid tõendeid pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, aga seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisiseste erinevuste kohta seoses pneumoonia tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad jääma valvsaks võimaliku pneumoonia tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemise sümptomitega. KOK-iga patsientide pneumoonia tekkeriski tegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Koostoimed teiste ravimitega

Vältida tuleb samaaegset ravi itrakonasooli, ritonaviiri või teiste CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Kui see ei ole võimalik, peab ajavahemik koostoimet omavate ravimpreparaatide manustamise vahel olema nii pikk kui võimalik. Budesoniidi/formoteroolfumaraadi fikseeritud annuses kombinatsioonravi ei ole soovitatav CYP3A4 tugevaid inhibiitoreid kasutavatele patsientidele.

Ettevaatus teatud haiguste korral

Budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on türeotoksikoos, feokromotsütoom, suhkurdiabeet, ravimata hüpokaleemia, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, idiopaatiline subvalvulaarne aordistenoos, raske hüpertensioon, aneurüsm või mõni muu raske kardiovaskulaarne haigus nagu südame isheemiatõbi, tahhüarütmia või raske südamepuudulikkus.

Ettevaatlik peab olema pikenenud QTc-intervalliga patsientide ravimisel. Formoterool võib ise põhjustada QTc-intervalli pikenemist.

Inhaleeritavate kortikosteroidide annus ja vajadus tuleb üle vaadata patsientidel, kellel on aktiivne või varjatud kopsutuberkuloos või hingamisteede seen- või viirusinfektsioon.

Diabeedihaigetel tuleb kaaluda täiendavate vere glükoosisisaldust reguleerivate ravimite kasutamist.

β_2 -adrenotseptori agonistid

Potentsiaalselt raske hüpokaleemia võib tekkida suurtes annustes β_2 -adrenotseptori agonistide manustamisel. Samaaegne ravi β_2 -adrenotseptori agonistidega ja hüpokaleemiat või hüpokaleemilist toimet tugevdavate ravimitega (nt ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid), võib võimendada β_2 -adrenotseptori agonisti võimalikku hüpokaleemilist toimet.

Ravi β_2 -adrenotseptori agonistidega võib põhjustada insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketoonkehade sisalduse suurenemist veres.

Eriti ettevaatlik tuleb olla ebastabiilse astma ja hooravi-bronhodilataatorite varieeruva kasutamise korral, ägeda raske astma korral (kuna hüpoksia võib suurendada seonduvat riski) ning teistel juhtudel, mil hüpokaleemia esinemise tõenäosus on suurenenud. Sellistel juhtudel on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

CYP3A4 tugevad inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja HIV proteaasi inhibiitorid) võivad märkimisväärselt suurendada budesoniidi plasmakontsentratsiooni ja nende samaaegset kasutamist tuleb vältida. Kui see ei ole võimalik, peab ajavahemik inhibiitori ja budesoniidi manustamise vahel olema nii pikk kui võimalik (vt lõik 4.4).

CYP3A4 tugev inhibiitor ketokonasool (annuses 200 mg üks kord ööpäevas) suurendas samaaegselt suukaudselt manustatud budesoniidi (ühekordne annus 3 mg) plasmakontsentratsiooni keskmiselt kuuekordselt. Kui ketokonasooli manustati 12 tundi pärast budesoniidi, tõusis kontsentratsioon keskmiselt vaid kolm korda, mis näitab, et manustamisaegade eraldamine võib vähendada plasmakontsentratsiooni suurenemist. Vähesed andmed, mis käsitlevad sellist koostoimet budesoniidi suurte inhaleeritavate annuste korral, näitavad, et plasmakontsentratsioonid võivad märkimisväärselt suureneda (keskmiselt neli korda), kui itrakonasooli (200 mg üks kord ööpäevas) manustatakse samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (ühekordne annus 1000 mikrogrammi).

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.

Farmakodünaamilised koostoimed

Beeta-adrenoblokaatorid võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. Seepärast ei tohi budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annuste kombinatsioonravi manustada koos beeta-adrenoblokaatoritega (sh silmatilgad), välja arvatud juhul kui selleks on kaalukaid põhjuseid.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, fenotiasiinide, antihistamiinikumide (terfenadiin) ja tritsükliliste antidepressantidega võib pikendada QTc-intervalli ning suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski.

Lisaks võivad levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol halvendada südame taluvust β_2 -sümpatomimeetikumide suhtes.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega, nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt anesteesiat halogeenitud süsivesinikega, on suurem rütmihäirete tekkerisk.

Teiste beeta-adrenergiliste ja antikoliinergiliste ravimite samaaegsel kasutamisel võib esineda aditiivne bronhodilateeriv toime.

Hüpokaleemia võib südame glükosiididega ravi saavatel patsientidel suurendada kalduvust rütmihäirete tekkeks.

Budesoniidil ja formoteroolil ei ole täheldatud koostoimeid teiste astmaravis kasutatavate ravimitega.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsioonravi kasutamise või formoterooli ja budesoniidi samaaegse kasutamise kohta raseduse ajal. Rottide embrüofetaalse arengu uuringuandmed ei näidanud kombinatsiooni kasutamisel mingeid lisatoimeid.

Formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes tekitasid formoterooli väga suured süsteemsed kontsentratsioonid reproduktiooniuuringutes kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

Ligikaudu 2000 ravi saanud raseda uurimisel saadud andmed ei näita teratogeense riski suurenemist inhaleeritava budesoniidi kasutamisel. Loomkatsetes on näidatud, et glükokortikosteroidid tekitavad väärarenguid (vt lõik 5.3). Tõenäoliselt ei ole see leid asjakohane inimestele soovitatavate annuste puhul.

Samuti on loomkatsetes tuvastatud, et suured sünnieelsed glükokortikoidide annused suurendavad emakasisesse kasvu aeglustumise, täiskasvanute südame-veresoonkonna haiguste ja glükokortikoidretseptorite tiheduse, neurotransmitterite ringluse ja käitumise püsivate muutuste riski toimeaine kontsentratsioonide juures, mis on teratogeensest annusevahemikust väiksemad.

Raseduse ajal võib budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsioonravi kasutada ainult tingimusel, et selle kasulikkus kaalub üles võimalikud ohud. Astma piisavaks kontrolli all hoidmiseks tuleb kasutada budesoniidi väikseimat toimivat annust.

Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Raviannuste korral ei ole oodata mingit toimet rinnapiima saavale lapsele. Ei ole teada, kas formoterool eritub rinnapiima. Rottidel on emaslooma piimas leitud formoterooli väikeseid koguseid. Budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraadi fikseeritud annustega kombinatsioonravi võib imetamise ajal manustada vaid juhul, kui eeldatav kasu emale ületab mis tahes võimaliku ohu lapsele.

Fertiilsus

Budesoniidi võimaliku toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Reproduktsiooniuringud loomadel on formoterooli suure süsteemse kontsentratsiooni korral näidanud isaste rottide viljakuse mõningast vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BiResp Spiromax'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kuna BiResp Spiromax sisaldab nii budesoniidi kui ka formoterooli, võivad avalduda samad kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud nende ainete korral. Nende kahe koostisosa samaaegse manustamise järgselt ei ole kõrvaltoimete esinemissagedus suurenenud. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on β_2 -adrenotseptori agonisti farmakoloogiliselt eeldatavad kõrvaltoimed nagu treemor ja palpitatsioonid. Need on üldjuhul kerged ja kaovad enamasti mõnepäevase ravi järel. Kolm aastat kestnud budesoniidi kliinilises uuringus esines KOK-i korral naha verevalumeid ja kopsupõletikku esinemissagedustega vastavalt 10% ja 6%, võrdlusena olid need näitajad platseeborühmas vastavalt 4% ja 3% (vastavalt $p < 0,001$ ja $p < 0,01$).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on vastavalt organsüsteemile ja esinemissagedusele loetletud kõrvaltoimed, mida seostati budesoniidi või formoterooli kasutamisega. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: 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 $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Suu- ja neelukandidiaas, pneumoonia (KOK-iga patsientidel)
Immuunsüsteemi häired	Harv	Kiiret või hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, nt eksanteem, nõgestõbi, kihelus, dermatiit, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsed häired	Väga harv	Cushingi sündroom, neerupealiste supressioon, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaleemia
	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Agressiivsus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, ärevus, unehäired
	Väga harv	Depressioon, käitumuslikud muutused (valdavalt lastel)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, treemor
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Väga harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Väga harv	Katarakt ja glaukoom
	Aeg-ajalt	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Tahhükardia
	Harv	Südame rütmihäired, nt kodade fibrillatsioon, supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
	Väga harv	Stenokardia QTc-intervalli pikenemine
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Vererõhu kõikumised
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kerge kurguärritus, köhimine, düsfoonia, sh hääle kähedus

	Harv	Bronhospasm
	Väga harv	Paradoksaalne bronhospasm
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Verevalumid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Suu- ja neelu kandidiaas on põhjustatud toimeaine ladestumisest. Patsiendile antud soovitus loputada suud veega pärast iga annust minimeerib seda riski. Suu- ja neelu kandidiaas allub tavaliselt paiksele seentevastasele ravile, inhaleeritava kortikosteroidi kasutamist pole vaja katkestada. Bronhodilatsiooni sagedase vajaduse korral ilma inhaleeritavate kortikosteroidide annuse vastava suurendamiseta tuleb kaaluda mõnda teist hooravimit.

Paradoksaalne bronhospasm esineb väga harva (vähem kui ühel inimesel 10 000-st), avaldudes vilistava hingamise ja õhupuuduse süvenemisena kohe pärast annustamist. Paradoksaalne bronhospasm allub ravile kiiretoimelise inhaleeritava bronhodilataatoriga ja seda tuleb viivitamatult ravida. BiResp Spiromax'i kasutamise peab otsekohe katkestama, tuleb uuesti hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel määrata alternatiivne ravi (vt lõik 4.4).

Võivad avalduda inhaleeritavate kortikosteroidide süsteemsed toimed, seda eriti pikemaks ajaks määratud suurte annuste korral. Sellised toimed esinevad oluliselt väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on Cushingi sündroom, Cushingi-laadsete tunnuste, neerupealiste supressioon, kasvupeetus lastel ja noorukitel, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom. Esineda võib ka suurenenud vastuvõtlikkust infektsioonidele ja stressiga kohanemise võime halvenemist. Toimed sõltuvad tõenäoliselt annusest, ekspositsioonist, samaaegsest ja eelnevast kokkupuutest steroididega ning individuaalsest tundlikkusest.

Ravi β_2 -adrenotseptori agonistidega võib viia insuliini, vabade rasvhapete, glütserooli ja ketoonkehade sisalduse suurenemiseni veres.

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

Formoterooli üleannustamine võib põhjustada β_2 -adrenotseptori agonistidele omaseid toimeid: treemor, peavalu, palpitatsioonid. Üksikjuhtudel on teatatud sellistes sümptomitest nagu tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, QTc-intervalli pikenemine, arütmia, iiveldus ja oksendamine. Näidustatud on toetav ja sümptomaatiline ravi. 90 mikrogrammi suuruse annuse manustamine kolme tunni vältel ägeda bronhiaalse obstruktsiooniga patsientidele ei tekitanud ohutusprobleeme.

Budesoniidi äge üleannustamine (isegi massiivsete annuste korral) eeldatavalt kliinilisi probleeme ei põhjusta. Liigsurete annuste pideval kasutamisel võivad avalduda glükokortikosteroidide süsteemsed toimed, nt hüperkortsism ja neerupealiste supressioon.

Kui ravi BiResp Spiromax'iga tuleb katkestada ravimpreparaadi formoteroolkomponendi üleannustamise tõttu, peab kaaluma sobivat inhaleeritavat kortikosteroidiga ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ja teised hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained.

ATC-kood: R03AK07

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

BiResp Spiromax sisaldab formoterooli ja budesoniidi, millel on erinevad toimemehhanismid ning aditiivne toime astma ägenemiste vähendamisel.

Budesoniid

Budesoniid on glükokortikosteroid, millel on inhaleerimisel annusest sõltuv põletikuvastane toime hingamisteedele, mille tagajärjel sümptomid taanduvad ja astma ägenemiste sagedus väheneb. Inhaleeritaval budesoniidil on vähem raskeid kõrvaltoimeid kui süsteemsetel kortikosteroididel. Glükokortikosteroidide põletikuvastase toime täpne mehhanism on teadmata.

Formoterool

Formoterool on β_2 -adrenotseptori selektiivne agonist, mis põhjustab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel inhaleerimise korral kiire algusega ja kauakestvat bronhide silelihaste lõõgastust. Bronhodilateeriv toime sõltub annusest, toime algab 1...3 minuti möödudes. Ühekordse annustamise järgselt kestab toime vähemalt 12 tundi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma säilitusravi budesoniidi/formoterooliga

Täiskasvanute kliinilised uuringud on näidanud, et formoterooli lisamine budesoniidile leevendas astmasümptomeid ja parandas kopsufunktsiooni ning vähendas ägenemisi.

Kahes 12-nädalases uuringus oli budesoniidi/formoterooli toime kopsufunktsioonile võrdne budesoniidi ja formoterooli vabal kombineerimisel saavutatuga ning ületas budesoniidi monoterapia toimet. Kõigis ravirühmades kasutati vajadusel lühitoimelist β_2 -adrenotseptori agonisti. Ei ilmnenud märke astmavastase toime nõrgenemisest ajas.

KOK

Raske KOK-iga patsientidel hinnati kahes 12 kuu pikkuses uuringus toimet kopsufunktsioonile ja ägenemise esinemissagedust (määratletud suukaudsete steroidide ravikuuridena ja/või antibiootikumiga ravikuuridena ja/või haiglaravina). Keskmise FEV₁ oli uuringusse kaasamisel 36% eeldatavast normväärtusest. Budesoniid/formoterool vähendas oluliselt ägenemiste keskmist arvu aastas (nagu defineeritud eespool) võrreldes ainult formoterooliga või platseeboga (keskmise esinemissagedus 1,4 võrreldes 1,8...1,9-ga platseebo/formoterooli rühmas). Suukaudsete kortikosteroidide kasutamise päevade keskmine arv patsiendi kohta 12-kuulise perioodi jooksul vähenes veidi budesoniidi/formoterooli rühmas (7...8 päeva patsiendi kohta aastas, võrreldes 11...12 päevaga platseebo ja 9...12 päevaga formoterooli rühmas). Kopsufunktsiooni parameetrite, näiteks FEV₁ muutumisel ei leitud budesoniidil/formoteroolil mingeid eeliseid võrreldes formoterooli monoterapiaga.

Inspiratoorne tippvool läbi Spiromax'i seadme

Randomiseeritud, avatud platseebouuringus osalesid astmaga lapsed ja noorukid (vanuses 6...17 aastat), astmaga täiskasvanud (vanuses 18...45 aastat), kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega täiskasvanud (KOK, vanuses üle 50 aasta) ning terved vabatahtlikud (vanuses 18...45 aastat) eesmärgiga hinnata inspiratoorset tippvoolu (PIFR) ja teisi seotud inhalatsiooniparameetreid pärast inhaleerimist (platseebot sisaldavast) Spiromax'i seadmest võrreldes inhaleerimisega juba turulolevast mitmeannuselisest kuiva pulbri (platseebot sisaldavast) inhalatsiooniseadmest. Nimetatud rühmades vaadeldi ka kuiva pulbri inhaleerimistehnika suurema praktiseerimise mõju inhalatsiooni kiirusele ja mahule. Nendest uuringutest saadud andmed näitasid, et vaatamata vanusele ja haiguse raskusastmele olid astmaga lapsed, noorukid ja täiskasvanud, nagu ka KOK-iga patsiendid, võimelised saavutama Spiromax'i seadmest voolukiirusi, mis olid sarnased neile, mida saadi läbi turuloleva mitmeannuselise kuiva pulbri inhalatsiooniseadme. Keskmine PIFR, mida astma ja KOK-iga patsiendid saavutasid, oli üle 60 liitri minutis, millise voolukiiruse juures mõlemad uuritavad seadmed viivad teadaolevalt kopsudesse võrreldavaid ravimikoguseid. Väga väheste patsientide PIFR oli alla 40 l/min; kui PIFR-i oli vähem kui 40 l/min, ei leitud rühmadel vanusest ega haiguse raskusastmest tulenevaid erinevusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Budesoniidi ja formoterooli fikseeritud annuste kombinatsioon ning vastavad üksikravimid on budesoniidi ja formoterooli süsteemse kontsentratsiooni poolest bioloogiliselt võrdväärsed. Vaatamata sellele on fikseeritud annuste kombinatsiooni manustamise järgselt kirjeldatud kortisooli supressiooni mõningast suurenemist võrreldes üksikravimitega. See erinevus ei mõjuta ravimi kliinilist ohutust.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilisi koostoimeid tõendavad andmed puuduvad.

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetilised omadused olid võrreldavad pärast ainete manustamist üksikravimina või fikseeritud annuste kombinatsioonis. Budesoniidi puhul oli AUC veidi kõrgem, imendumiskiirus suurem ja maksimaalne plasmakontsentratsioon suurem pärast fikseeritud kombinatsiooni manustamist. Formoterooli puhul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon sarnane fikseeritud kombinatsiooni manustamise järgse väärtusega. Inhaleeritav budesoniid imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 30 minuti vältel pärast inhalatsiooni. Uuringutes jäi budesoniidi keskmine ladestumine kopsus pärast inhaleerimist pulberinhalaatori kaudu vahemikku 32% kuni 44% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 49% manustatud annusest. 6...16-aastastel lastel jäi sarnase annuse korral ravimi ladestumine kopsus samadesse piiridesse kui täiskasvanutel. Plasmakontsentratsioone ei määratud.

Inhaleeritav formoterool imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 10 minuti jooksul pärast inhalatsiooni. Uuringutes jäi formoterooli keskmine ladestumine kopsus pärast inhaleerimist pulberinhalaatori kaudu vahemikku 28% kuni 49% manustatud annusest. Süsteemne biosaadavus on ligikaudu 61% manustatud annusest.

Jaotumine

Plasmavalguga seondumine on formoterooli puhul ligikaudu 50% ja budesoniidil 90%. Jaotusruumala on formoteroolil ligikaudu 4 l/kg, budesoniidil 3 l/kg. Formoterool inaktiveeritakse konjugatsioonireaktsioonide kaudu (tekivad aktiivsed O-demetüülitud ja deformüleeritud metaboliidid, mis on enamasti inaktiveeritud konjugaadid). Budesoniid allub esmakordsel maksa läbimisel ulatuslikule (ligikaudu 90%) biotransformatsioonile, mille tulemusena tekivad madala glükokortikosteroidi aktiivsusega metaboliidid. Peamiste metaboliitide (6-beeta-hüdroksübudesoniid ja 16-alfa-hüdroksüprednisoloon) glükokortikosteroidne aktiivsus on vähem kui 1% budesoniidi aktiivsusest. Formoterooli ja budesoniidi metaboolsete koostoimete või asendusreaktsioonide kohta andmed puuduvad.

Eritumine

Formoterooli annuse põhiosa metaboliseeritakse maksas, millele järgneb eritumine neerude kaudu. Pärast inhalatsiooni eritub formoterooli manustatud annusest 8% kuni 13% metaboliseerimata kujul uriiniga. Formoteroolil on suur süsteemne kliirens (ligikaudu 1,4 l/min) ja lõpliku eritumise poolväärtusaeg on keskmiselt 17 tundi.

Budesoniid eritub peamiselt CYP3A4 ensüümi poolt katalüüsitud metabolismi käigus. Budesoniidi metaboliidid erituvad uriiniga algsel või konjugeeritud kujul. Uriinis leiduvad muutumata budesoniidi kogused on ebaolulised. Budesoniidil on suur süsteemne kliirens (ligikaudu 1,2 l/min) ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset annustamist on keskmiselt 4 tundi.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline toime

Budesoniidi ja formoterooli farmakokineetika lastel ja neerupuudulikkusega patsientidel ei ole teada. Maksahaigusega patsientidel võib budesoniidi ja formoterooli kontsentratsioon olla suurenenud.

BiResp Spiromax'i farmakokineetiline profiil

BiResp Spiromax'i hinnati söe blokeeringuga ja ilma selleta läbi viidud farmakokineetilistes uuringutes, võrreldes seda teise heakskiidetud fikseeritud annusekombinatsioonis inhaleeritava tootega, mis sisaldab samu toimeaineid, budesoniidi ja formoterooli. Seejuures näidati mõlema ravimi võrdväärsust nii süsteemse kontsentratsiooni (ohutus) kui ka kopsus ladestumise (efektiivsus) osas.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii budesoniidi kui ka formoterooli süsteemne saadavus on lineaarses seoses manustatud annusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Budesoniidi ja formoterooliga (kombinatsioonis või eraldi manustatult) läbiviidud loomkatsetes esines liigtugevast farmakoloogilisest toimest tingitud toksilisust.

Reproduktsiooniuringud loomadel on näidanud, et kortikosteroididel, näiteks budesoniidil, on väärenguid tekitav toime (suulaelõhe, skeleti väärengud). Sellised loomkatsete tulemused ei näi olevat siiski asjakohased inimeste soovitatavate annuste korral. Reproduktsiooniuringud loomadel on formoterooli suure süsteemse kontsentratsiooni korral näidanud isaste rottide viljakuse mõningast vähenemist ning kliinilisest kasutamisest märksa kõrgemate formoterooli süsteemsete kontsentratsioonide korral ka implantatsioonihäireid ning varase sünnijärgse elulemuse ja sünnikaalu vähenemist. Need loomkatsete tulemused ei ole aga ilmselt inimestele ülekantavad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (mis sisaldab piimavalke).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast fooliumkatte avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast fooliumkatte eemaldamist hoida huuliku tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalaator on valge, poolläbipaistva veinpunase huulikukattega. Inhalaatori ravimiga/limaskestadega kokkupuutuvad osad on valmistatud akrüülnitriilbutadienstüreenist (ABS), polüetüleenist (PE) ja polüpropüleenist (PP). Iga inhalaator sisaldab 60 annust ja on pakendatud fooliumisse.

Pakendis on 1, 2 või 3 inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. aprill 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. aprill 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti 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 tootja nimi ja aadress

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Iirimaa

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.

D. RAVIMPREPARAADI 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

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BiResp Spiromax 160 mikrogrammi / 4,5 mikrogrammi inhalatsioonipulber

Budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Küljepaneel: Üks manustatav annus sisaldab 160 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

See vastab 200 mikrogrammi budesoniidi ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.

Esipaneel: Manustatav annus vastab 200 mikrogrammi budenosiidi ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber

1 inhalaator, mis sisaldab 120 annust.

2 inhalaatorit, igas inhalaatoris 120 annust.

3 inhalaatorit, igas inhalaatoris 120 annust.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege 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)

Esipaneel: Mitte kasutada alla 12 aastastel lastel.

Küljepaneel: Kasutamiseks ainult täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel noorukitel. Mitte kasutada alla 12-aastastel lastel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimit tohib kasutada 6 kuu jooksul peale fooliumpakendi avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Pärast fooliumpakendi eemaldamist hoida huulik tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

BiResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

FOOLIUMPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BiResp Spiromax 160 mikrogrammi / 4,5 mikrogrammi inhalatsioonipulber

Budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus

Inhalatsioon.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sisaldab 1 inhalaatorit

6. MUU

Hoida huulik tihedalt suletuna ja kasutada toodet 6 kuu jooksul pärast fooliumpakendi avamist.

Teva Pharma B.V.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INHALAATOR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BiResp Spiromax 160 µg/4,5 µg inhalatsioonipulber

Budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus

Inhalatsioon.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 annust

6. MUU

Algus

Teva Pharma B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BiResp Spiromax 320 mikrogrammi / 9 mikrogrammi inhalatsioonipulber

Budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Küljepaneel: Üks manustatav annus sisaldab 320 mikrogrammi budesoniidi ja 9 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati.

See vastab 400 mikrogrammi budesoniidi ja 12 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.

Esipaneel: Manustatav annus vastab 400 mikrogrammi budesoniidi ja 12 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber

Üks 60 annust sisaldav inhalaator.

2 inhalaatorit, igas inhalaatoris 60 annust.

3 inhalaatorit, igas inhalaatoris 60 annust.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege 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)

Esipaneel: Mitte kasutada alla 12-aastastel lastel.

Küljepaneel: Kasutamiseks ainult täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel noorukitel. Mitte kasutada alla 12-aastastel lastel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimit tohib kasutada 6 kuu jooksul peale fooliumpakendi avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Pärast fooliumpakendi eemaldamist hoida huulik tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

BiResp Spiromax 320 mcg/9 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

FOOLIUMPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BiResp Spiromax 320 mikrogrammi / 9 mikrogrammi inhalatsioonipulber

Budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus

Inhalatsioon.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sisaldab 1 inhalaatorit

6. MUU

Hoida huulik tihedalt suletuna ja kasutada toodet 6 kuu jooksul pärast fooliumpakendi avamist.

Teva Pharma B.V.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INHALAATOR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BiResp Spiromax 320 µg/9 µg

Budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus

Inhalatsioon.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 annust

6. MUU

Algus

Teva Pharma B.V.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

BiResp Spiromax 160 mikrogrammi / 4,5 mikrogrammi, inhalatsioonipulber *budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus*

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

1. Mis ravim on BiResp Spiromax ja milleks seda kasutatakse

BiResp Spiromax sisaldab kahte toimeainet: budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraati.

- Budesoniid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kortikosteroidideks ehk steroidideks. Ravim vähendab ja ennetab turset ja põletikku kopsudes ja kergendab teie hingamist.
- Formoteroolfumaraatdihüdraat kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse pikatoimelisteks β_2 -adrenoretseptori agonistideks või bronhodilataatoriteks. See toimib hingamisteede silelihaseid lõõgastavalt. See aitab avada hingamisteid ja teil on kergem hingata.

BiResp Spiromax on näidustatud kasutamiseks ainult täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel noorukitel.

Arst on teile selle ravimi määranud astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks.

Astma

Astma korral võib BiResp Spiromax'i määrata kasutamiseks kahel erineval viisil.

a) Teile võidakse määrata kaks astma inhalaatorit: BiResp Spiromax koos eraldi astmahoo inhalaatoriga, näiteks salbutamooliga.

- Kasutage BiResp Spiromax'i iga päev. See aitab ennetada astma sümptomite nagu hingeldamise ja viliseva hingamise tekkimist.
- Kasutage hooinhalaatorit, kui teil tekivad astma sümptomid, et muuta hingamine taas lihtsamaks.

b) Teile võidakse määrata BiResp Spiromax ainsa astmainhalaatorina.

- Kasutage BiResp Spiromax'i iga päev. See aitab ennetada astma sümptomite nagu hingelduse ja viliseva hingamise tekkimist.
- Kasutage BiResp Spiromax'i ka siis, kui vajate lisainhalatsioone või sõõme astmasümptomite leevenduseks, hingamise kergemaks muutmiseks ja arsti nõusolekul astmasümptomite ennetamiseks (nt füüsilise koormuse või allergeenidega kokkupuute korral). Nende jaoks ei ole vaja eraldi inhalaatorit.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

KOK on krooniline kopsude õhuteede haigus, mille põhjuseks on tihti sigarettide suitsetamine. Sümptomid hõlmavad õhupuudust, köha, ebamugavustunnet rindkeres ja lima köhimist. BiResp Spiromax'i võib kasutada ainult täiskasvanutel ka raske KOK-i sümptomite raviks.

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

Ärge kasutage BiResp Spiromax'i

- kui olete budesonidi, formoteroolfumaraatdihüdraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BiResp Spiromax'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on suhkurtõbi;
- kui teil on kopsuinfektsioon;
- kui teil on kõrge vererõhk või on varem esinenud südamehäireid (sh ebaühtlane või väga kiire pulss, arterite kitsenemine või südamepuudulikkus);
- kui teil esineb kilpnäärme või neerupealiste häireid;
- kui teie vere kaaliumisisaldus on madal;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui tarvitate regulaarselt alkoholi.

Kui kasutate astma või KOK-i korral steroiditablette, võib arst BiResp Spiromax'i kasutamise alguses vähendada võetavate tablettide arvu. Kui olete steroiditablette kasutanud pikema aja vältel, võib arst pidada vajalikuks teha regulaarseid vereanalüüse. Vähendades steroiditablettide annust, võite tunda end üldiselt haiglasena, isegi kui rindkeresümptomid paranevad. Teil võib esineda ninakinnisust või nina vesisust, nõrkust, liigese- või lihaskrampe ja löövet (ekseemi). Kui teil esineb mis tahes ülalnimetatud sümptom või kui esineb selliseid sümptomeid nagu peavalu, väsimus, iiveldus või oksendamine, võtke **kohe** ühendust oma arstiga. Allergiliste või artriidi nähtude tekkel võib olla vajalik võtta teisi ravimeid. Kui teil on kahtlusi, kas jätkata BiResp Spiromax'i kasutamist, pidage nõu oma arstiga.

Arst võib kaaluda steroiditablettide lisamist tavapärasele raviskeemile, kui teil on mõni selline haigus nagu rindkere infektsioon või enne operatsiooni.

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

Lapsed

Alla 12-aastastele lastele ei tohi seda ravimit anda.

Muud ravimid ja BiResp Spiromax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on teavitada oma arsti või apteekrit, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- β-blokaatorid (nt atenolool või propranolool kõrge vererõhu või südamehaiguse raviks), sh silmatilgad (nt timolool glaukoomi raviks);
- oksütotsiin, mida antakse rasedatele sünnituse esilekutsumiseks;
- südame kiire või ebaühtlase löögisageduse ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid ja terfenadiin);
- ravimid (nt digoksiin), mida kasutatakse tihti südamepuudulikkuse raviks;
- diureetikumid ehk „veetabletid“ (nt furosemiid). Neid kasutatakse kõrge vererõhu raviks;
- steroiditabletid, mida võtate suu kaudu (nt prednisoloon);
- ksantiini sisaldavad ravimid (nt teofülliin või aminofülliin). Neid kasutatakse tihti astma raviks;
- teised bronhodilataatorid (nt salbutamool);

- tritsüklilised antidepressandid (nt amitriptüliin) ja antidepressant nefasodoon;
- antidepressandid, nt monoamiini oksüdaasi inhibiitorid, ja teised sarnaste omadustega ravimid (nt antibiootikum furasolidoon ja keemiaravim prokarbasiin);
- antipsühhootilised fenotiasiinravimid (nt kloorpromasiin ja prokloorperasiin);
- HIV proteaasi inhibiitoriteks nimetatavad ravimid (nt ritonaviir) HIV infektsiooni raviks;
- infektsioonide raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin ja telitromütsiin);
- Parkinsoni tõve ravimid (nt levodopa);
- kilpnäärmehaiguste ravimid (nt levotüroksiin);

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

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta või kui te pole kindel, pidage enne BiResp Spiromax'i kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Samuti rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teile on tarvis teha üldnarkoos seoses plaanitava operatsiooni või hambaraviga, et aidata vähendada võimalikke koostoimeriske teile manustatava anesteetikumiga.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne BiResp Spiromax'i kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. ÄRGE kasutage seda ravimit ilma arsti loata.
- Kui rasestute BiResp Spiromax'i kasutamise ajal, ÄRGE peatage BiResp Spiromax'i kasutamist, vaid rääkige sellest **kohe oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

BiResp Spiromax ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise võimet ega tööriistade või masinate käsitlemise võimet.

BiResp Spiromax sisaldab laktoosi

Laktoos on suhkru liik, mida leidub piimas. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas BiResp 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.

- BiResp Spiromax'i on oluline kasutada iga päev, isegi kui teil ei esine sel ajal astma või KOK-i sümptomeid.
- Kasutades BiResp Spiromax'i astma raviks, võib arst pidada vajalikuks regulaarselt teie sümptomeid kontrollida.

Astma

BiResp Spiromax'i võib astma korral määrata kahel erineval viisil. BiResp Spiromax'i kasutatav kogus ja annustamise aeg sõltuvad sellest, kuidas ravim on teile määratud.

- Kui teile on määratud BiResp Spiromax koos eraldi hooinhalaatoriga, lugege lõiku pealkirjaga „**(A) BiResp Spiromax'i kasutamine koos eraldi hooinhalaatoriga**“.
- Kui teile on määratud BiResp Spiromax ainsa inhalaatorina, lugege lõiku pealkirjaga „**(B) BiResp Spiromax'i kasutamine ainsa astmainhalaatorina**“.

(A) BiResp Spiromax'i kasutamine koos eraldi hooinhalaatoriga

Kasutage BiResp Spiromax'i iga päev. See aitab ennetada astma sümptomite tekkimist.

Soovitatav annus:

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):

1 või 2 inhalatsiooni (kasutust) kaks korda ööpäevas hommikul ja õhtul.

Arst võib suurendada seda 4 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Kui teie sümptomid alluvad hästi ravile, võib arst vähendada ravimi kasutamist ühele korrale ööpäevas.

Noorukid (12-aastased ja vanemad)

1 või 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Arst on teile abiks astma ravimisel ja kohandab ravimiannuse väikseimaks annuseks, mis hoiab astmat kontrolli all. Kui teie arst leiab, et vajate väiksemat annust kui BiResp Spiromax võimaldab, võib teie arst määrata alternatiivse inhalaatori, mis sisaldab samu toimeaineid kui teie BiResp Spiromax, kuid väiksemat kortikosteroidi annust. Kui teie sümptomid alluvad hästi ravile, võib arst vähendada ravimi kasutamist ühele korrale ööpäevas. Ärge muutke ise arsti määratud annust, rääkimata sellest esmalt arstiga.

Astma sümptomite tekkimisel kasutage eraldi hooinhalaatorit.

Kandke hooinhalaatorit alati kaasas ja kasutage seda äkiliste hingelduse ja viliseva hingamise hoogude leevenduseks. Ärge kasutage BiResp Spiromax'i nende astma sümptomite raviks.

(B) BiResp Spiromax'i kasutamine ainsa astmainhalaatorina

Kasutage BiResp Spiromax'i ainult nii, nagu arst on teile selgitanud.

Kasutage BiResp Spiromax'i iga päev. See aitab ennetada astma sümptomite tekkimist.

Soovitatav annus

Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad):

1 inhalatsioon hommikul **ja** 1 inhalatsioon õhtul

või

2 inhalatsiooni hommikul

või

2 inhalatsiooni õhtul.

Arst võib seda suurendada 2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Kasutage BiResp Spiromax'i vajaduse korral hooinhalaatorina ka astma haigusnähtude tekkimisel ja astmasümptomite tekke ennetamiseks (nt füüsilise koormuse või allergeenidega kokkupuute korral).

- Astma sümptomite tekkimisel manustage 1 inhalatsioon ja oodake mõni minut.
- Kui teie seisund ei parane, manustage veel üks inhalatsioon.
- Ärge kasutage ühe astmahoo ajal rohkem kui 6 inhalatsiooni.

Kandke BiResp Spiromax'i alati kaasas ja kasutage seda äkki tekkivate hingelduse ja viliseva hingamise hoogude leevenduseks.

Tavaliselt ei ole rohkem kui 8 inhalatsiooni sisaldavat ööpäevast koguannust vaja. Arst võib teil siiski piiratud perioodi jooksul lubada teha kuni 12 inhalatsiooni ööpäevas.

Kui peate regulaarselt tegema 8 või rohkem inhalatsiooni ööpäevas, peate sellest arstiga rääkima. Võimalik, et teie ravi tuleb muuta.

ÄRGE tehke 24 tunni jooksul kokku rohkem kui 12 inhalatsiooni.

Kui astma sümptomid tekivad kehalisel koormusel, kasutage BiResp Spiromax'i nii, nagu siin on kirjeldatud. BiResp Spiromax'i ei tohi aga kasutada enne kehalist koormust astmasümptomite tekkimise ärahoidmiseks. Oluline on arutada oma arstiga BiResp Spiromax'i kasutamist astma sümptomite ennetamiseks. Füüsilise koormuse ja allergeenidega kokkupuute sagedus võib mõjutada teile määratud ravi.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Soovitatav annus:

Ainult täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):

2 inhalatsiooni kaks korda ööpäevas hommikul ja õhtul.

Arst võib teile KOK-i korral määrata ka teise bronhe lõõgastava ravimi, nt antikoliinergilise ravimi (nagu tiotroopium või ipratroopiumbromiid).

Uue BiResp Spiromax'i ettevalmistamine

Enne uue BiResp Spiromax'i **esmakordset** kasutamist peab selle ette valmistama järgmiselt:

- Avage fooliumist ravimikotike, rebides selle ülaservas olevast sälgust, ja võtke inhalaator välja.
- Kontrollige annusenäidikut veendumaks, et inhalaatoris on 120 inhalatsiooniannust.
- Kirjutage fooliumpakendi avamise kuupäev inhalaatori sildile.
- Ärge loksutage inhalaatorit enne kasutamist.

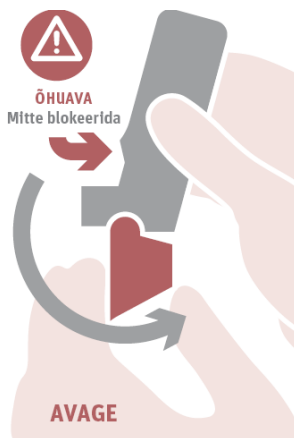
Kuidas ravimit inhaleerida

Järgige alltoodud juhiseid iga kord, kui peate ravimit inhaleerima.

1. **Hoidke inhalaatorit** suunates poolläbipaistvat veinpunast huulikukatet allapoole.

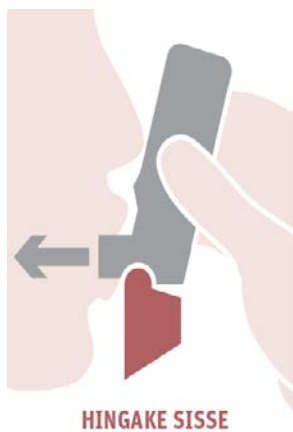


2. Avage huulikukate, lükates seda allapoole, kuni kuulete valju klõpsatust. Teie ravimiannus on välja mõõdetud. Inhalaator on nüüd kasutamiseks valmis.

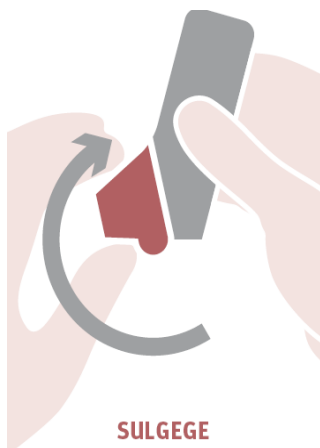


3. Hingake sujuvalt välja (nii kaua, kui on mugav). Ärge hingake välja läbi inhalaatori.
4. Asetage huulik hammaste vahele. Ärge hammustage huulikut. Sulgege huuled huuliku ümber. Pange tähele, et õhuavad ei oleks blokeeritud.

Hingake läbi suu sügavalt sisse nii jõuliselt ja sügavalt kui suudate.



5. Eemaldage inhalaator suust. Inhaleerimisel võite tunda suus maitset.
6. Hoidke hinge kinni 10 sekundi vältel või nii kaua, kuni see on teile mugav.
7. **Seejärel hingake sujuvalt välja** (ärge hingake välja läbi inhalaatori). **Sulgege huulikukate.**



Kui teil tuleb manustada ka teine inhalatsioon, korrake samme 1 kuni 7.

Pärast igakordset annustamist loputage suud veega ning sülitage see välja.

Ärge püüdke inhalaatorit osadeks lahti võtta, huulikukatet eemaldada või keerata: see on inhalaatorile kinnitatud ja seda ei tohi ära võtta. Ärge kasutage Spiromax'i, kui see on saanud kahjustada või kui huulik on tulnud Spiromax'i küljest ära. Ärge avage ja sulgege huulikukatet, kui teil ei ole tarvis inhalaatorit kasutada.

Spiromax'i puhastamine

Hoidke Spiromax kuiva ja puhtana.

Vajadusel pühkige Spiromax'i huulikut pärast kasutamist kuiva lapi või riidega.

Millal alustada uue Spiromax'i kasutamist

- Annusenäidikult näete, mitu annust (inhalatsiooni) on teie inhalaatorisse jäänud, seda alates 120 inhalatsiooniannusest, kui inhalaator on täis, ja lõpetades nullannusega (0), kui see on tühi.



- Seadme tagaküljel paiknev annusenäidik näitab järelejäänud inhalatsiooniannuste arvu paarisarvuliselt. Vahemikud paarisarvude vahel tähistavad järelejäänud inhalatsiooniannuste paaritud arve.
- Alates 20-st allesjäänud inhalatsioonist kuni arvudeni 8, 6, 4, 2 on numbrid märgitud punasega valgel taustal. Kui aknasse ilmuvad arvud on punased, peate pöörduma arsti poole, et hankida endale uus inhalaator.

Märkus.

- Huulik teeb klõpsu ka siis, kui Spiromax on tühi.
- Kui avate ja sulete huuliku inhalatsiooniannust võtmata, võtab annusenäidik seda loendamisel ikkagi arvesse. Seda annust hoitakse kindlalt inhalaatoris kuni järgmise manustamiseni. Lisaannuse juhuslik manustamine või kahekordse annuse saamine ühe inhalatsiooniga on võimatu.
- Hoidke huulikut alati suletuna, kui teil ei ole tarvis inhalaatorit kasutada.

Oluline teave astma või KOK-i sümptomite kohta

Kui tunnete hingelduse või viliseva hingamise teket BiResp Spiromax'i kasutamise ajal, tuleb BiResp Spiromax'i kasutamist küll jätkata, kuid pöörduda võimalikult kiiresti ka arsti poole, sest te võite vajada lisaravi.

Võtke oma arstiga **kohe** ühendust, kui:

- teie hingamine halveneb või ärkate öösel tihti hingelduse või viliseva hingamise tõttu;
- tunnete hommikul rindkeres pitsitust või selline tunne kestab tavalisest kauem.

Need märgid võivad tähendada, et astma või KOK ei ole õigesti ravitud ja te võite vajada **kohe** muud ravi või lisaravi.

Kui astma allub ravile, võib arst kaaluda BiResp Spiromax'i annuse järk-järgulist vähendamist.

Kui te kasutate BiResp Spiromax'i rohkem kui ette nähtud

Annus tuleb manustada täpselt arsti juhiste järgi. Ettenähtud annust ei tohi ületada arsti poole pöördumata.

Kui kasutate BiResp Spiromax'i rohkem kui ette nähtud, võtke nõu saamiseks ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

BiResp Spiromax'i üleannustamise kõige sagedasemad sümptomid on värin, peavalu või kiire südame löögisagedus.

Kui te unustate BiResp Spiromax'i kasutada

Kui unustate annuse võtta, tehke seda kohe, kui see teile meelde tuleb. **Ärge** siiski manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. Kui on juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, manustage lihtsalt tavapärasel ajal järgmine inhalatsiooniannus.

Kui teil tekib vilisev hingamine või hingeldus või muu astmahoo sümptom, **kasutage hooinhalaatorit**, seejärel pidage nõu arstiga.

Kui te lõpetate BiResp Spiromax'i kasutamise

Ärge lõpetage inhalaatori kasutamist, kui te ei ole enne arstiga nõu pidanud.

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.

Lõpetage BiResp Spiromax'i kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb mõni alljärgnevatest nähtudest:

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- Näoturse, eriti suu ümbruses (keel ja/või kurk ja/või neelamisraskus) või nõgestõbi koos hingamisraskusega (angioödeem) ja/või äkiline minestustunne. See võib tähendada, et teil tekkis allergiline reaktsioon, mis võib hõlmata ka löövet ja sügelust.
- Bronhospasm (hingamisteede lihaste pinguldumine, mis põhjustab vilisevat hingamist ja hingeldust). Kui vilisev hingamine tekib äkki pärast ravimi kasutamist, peatage kasutamine ja võtke **kohe** ühendust arstiga (vt allpool).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st

- Äkki tekkiv, ootamatu ja äge vilisev hingamine ja/või hingeldus kohe pärast inhalaatori kasutamist (ehk paradoksaalne bronhospasm). Ükskõik millise nimetatud sümptomi tekkimisel **peatage otsekohe** BiResp Spiromax'i kasutamine ja kasutage oma hooinhalaatorit, kui see on teil olemas. Võtke **kohe** ühendust oma arstiga, kuna võite vajada ravi muutmist.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), värin või vappumine. Kui sellised toimed ilmnevad, on need tavaliselt kerged ja kaovad enamasti BiResp Spiromax'i kasutamise jätkamisel.
- Soor (seeninfektsioon) suus. Seda esineb väiksema tõenäosusega, kui loputate pärast ravimi kasutamist suud veega.
- Kerge kurguvalu, köhimine ja häälekähedus.
- Peavalu.

- Pneumoonia (kopsupõletik) KOK-iga patsientidel (sage kõrvaltoime)

Teavitage oma arsti, kui teil esinevad BiResp Spiromax'i kasutamise ajal ükskõik millised järgmistest haigusnähtudest, sest need võivad olla kopsupõletiku sümptomid:

- palavik või külmavärinad
- suurenenud limaeritus, lima värvuse muutus
- sagenenud köha või hingamisraskuste süvenemine

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- Rahutus, närvilisus, agiteeritus, ärevus või viha.
- Unehäired.
- Pearinglus.
- Iiveldus.
- Kiire südame löögisagedus.
- Naha verevalumid.
- Lihaskrambid.
- Nägemise ähmastumine.

Harv:

- Vere madal kaaliumisisaldus.
- Ebauhtlane südame löögisagedus.

Väga harv:

- Depressioon.
- Käitumise muutused, eriti lastel.
- Rindkerevalu või rindkere pitsitus (stenokardia).
- Südame elektrilise süsteemi häired, mis ei põhjusta sümptomeid (QTc-intervalli pikenemine).
- Suhkru (glükoosi) sisalduse suurenemine veres, kui teile tehakse vereanalüüs.
- Maitsemuutused, nt ebameeldiv maitse suus.
- Vererõhu muutused.

Inhaleeritavad kortikosteroidid võivad mõjutada steroidhormoonide normaalset tootmist kehas, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Toimed on järgmised:

- muutused luu mineraalses tiheduses (luuhõrenemine);
- kae (silmaläätse hägusus);
- glaukoom (suurenenud rõhk silmas);
- kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel;
- toime neerupealistele (neeru kõrval paiknev väike näär). Neerupealiste supressiooni sümptomid võivad olla näiteks väsimus, nõrkus, kõhuprobleemid (sh iiveldus), oksendamine, valu ja kõhulahtisus, naha tumenemine ja kehakaalu vähenemine.

Neid toimeid esineb väga harva ja neid esineb inhaleeritavate kortikosteroidide korral oluliselt vähem kui kortikosteroidtablettide kasutamisel.

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 teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BiResp Spiromax'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või inhalaatori sildil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. **Pärast fooliumpakendi eemaldamist hoidke huulikukate suletuna.**
- **Ravimit tohib kasutada 6 kuu jooksul pärast eemaldamist fooliumpakendist.** Märkige inhalaatoril olevale sildile kuupäev, millal te fooliumpakendi avate.
- 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 BiResp Spiromax sisaldab

- Toimeained on budesoniid ja formoteroolfumaraatdihüdraat. Üks manustatav (inhaleeritud) annus sisaldab 160 mikrogrammi budesoniidi ja 4,5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati. See vastab 200 mikrogrammi budesoniidi ja 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.
- Kolmas komponent on laktoosmonohüdraat, mis sisaldab piimavalke (vt lõik 2 „BiResp Spiromax sisaldab laktoosi“).

Kuidas BiResp Spiromax välja näeb ja pakendi sisu

BiResp Spiromax on inhalatsioonipulber.

Üks BiResp Spiromax inhalaator sisaldab 120 inhalatsiooni. Sellel on valge korpus poolläbipaistva veinipunase huulikukatega.

Pakendis on 1, 2 või 3 inhalaatorit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35
IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

BiResp Spiromax 320 mikrogrammi / 9 mikrogrammi inhalatsioonipulber *budesonidum/formoteroli fumaras dihydricus*

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

1. Mis ravim on BiResp Spiromax ja milleks seda kasutatakse

BiResp Spiromax sisaldab kahte toimeainet: budesoniidi ja formoteroolfumaraatdihüdraati.

- Budesoniid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kortikosteroidideks ehk steroidideks. Ravim vähendab ja ennetab turset ja põletikku ja kergendab teie hingamist.
- Formoteroolfumaraatdihüdraat kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse pikatoimelisteks β_2 -adrenoretseptori agonistideks või bronhodilataatoriteks. See toimib hingamisteede silelihaseid lõõgastavalt. See aitab avada hingamisteid ja teil on kergem hingata.

BiResp Spiromax on näidustatud kasutamiseks ainult täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel noorukitel.

Arst on teile selle ravimi määranud astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks.

Astma

Astma korral määrab arst BiResp Spiromax'i koos eraldi astmahoo inhalaatoriga, näiteks salbutamooliga).

- Kasutage BiResp Spiromax'i iga päev. See aitab ennetada astma sümptomite nagu hingelduse ja vilistava hingamise tekkimist.
- Kasutage hooinhalaatorit astmasümptomite tekkel, et saaksite taas kergemini hingata.

Ärge kasutage BiResp Spiromax 320/9 mikrogrammi leevendusinhalaatorina.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

KOK on kopsu hingamisteede krooniline haigus, mille põhjuseks on tihti sigarettide suitsetamine. Sümptomid hõlmavad õhupuudust, köha, ebamugavustunnet rindkeres ja lima köhimist. BiResp Spiromax'i võib kasutada ainult täiskasvanutel ka raske KOK-i sümptomite raviks.

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

Ärge kasutage BiResp Spiromax'i

- kui olete budesoniidi, formoteroolfumaraatdihüdraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BiResp Spiromax'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on suhkurtõbi;
- kui teil on kopsuinfektsioon;
- kui teil on kõrge vererõhk või on varem esinenud südamehäireid (sh ebaühtlane või väga kiire pulss, arterite kitsenemine või südamepuudulikkus);
- kui teil esineb kilpnäärme või neerupealiste häireid;
- kui teie vere kaaliumisisaldus on madal;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui tarvitate regulaarselt alkoholi.

Kui kasutate astma või KOK-i korral steroiditablette, võib arst BiResp Spiromax'i kasutamise alguses vähendada võetavate tablettide arvu. Kui olete steroiditablette kasutanud pikema aja vältel, võib arst pidada vajalikuks teha regulaarseid vereanalüüse. Vähendades steroiditablettide annust, võite tunda end üldiselt haiglasena, isegi kui rindkeresümptomid paranevad. Teil võib esineda ninakinnisust või nina vesisust, nõrkust, liigese- või lihaskvalu ja löövet (ekseemi). Kui teil esineb mis tahes ülalnimetatud sümptom või kui esineb selliseid sümptomeid nagu peavalu, väsimus, iiveldus või oksendamine, võtke **kohe** ühendust oma arstiga. Allergiliste või artriidi nähtude tekkel võib olla vajalik võtta teisi ravimeid. Kui teil on kahtlusi, kas jätkata BiResp Spiromax'i kasutamist, pidage nõu oma arstiga.

Arst võib kaaluda steroiditablettide lisamist tavapärasele raviskeemile, kui teil on mõni selline haigus nagu rindkere infektsioon või enne operatsiooni.

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

Lapsed

Alla 12-aastastele lastele ei tohi seda ravimit anda.

Muud ravimid ja BiResp Spiromax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on teavitada oma arsti või apteekrit, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- β -blokaatorid (nt atenolool või propranolool kõrge vererõhu või südamehaiguse raviks), sh silmatilgad (nt timolool glaukoomi raviks);
- oksütotsiin, mida antakse rasedatele sünnituse esilekutsumiseks;
- südame kiire või ebaühtlase löögisageduse ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid ja terfenadiin);
- ravimid (nt digoksiin), mida kasutatakse tihti südamepuudulikkuse raviks;
- diureetikumid ehk veetabletid (nt furosemiid). Neid kasutatakse kõrge vererõhu raviks;
- steroiditabletid, mida võtate suu kaudu (nt prednisoloon);
- ksantiini sisaldavad ravimid (nt teofülliin või aminofülliin). Neid kasutatakse tihti astma raviks;
- teised bronhodilataatorid (nt salbutamool);
- tritsüklilised antidepressandid (nt amitriptüliin) ja antidepressant nefasodoon;
- antidepressandid, nt monoamiinioksüdaasi inhibiitorid, ja muud sarnaste omadustega ravimid (nt antibiootikum furasolidoon ja keemiaravim prokarbasiin);
- antipsühhootilised fenotiasiinravimid (nt kloorpromasiin ja prokloorperasiin);
- HIV proteaasi inhibiitoriteks nimetatavad ravimid (nt ritonaviir) HIV infektsiooni raviks;

- infektsioonide raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin ja telitromütsiin);
- Parkinsoni tõve ravimid (nt levodopa);
- kilpnäärmehaiguste ravimid (nt levotüroksiin);

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

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta või kui te pole selles kindel, pidage enne BiResp Spiromax'i kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Samuti rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teile on tarvis teha üldnarkoos seoses plaanitava operatsiooniga või hambaraviga, et aidata vähendada võimalike koostoimeriske teile manustatava anesteetikumiga.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne BiResp Spiromax'i kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. ÄRGE kasutage seda ravimit ilma arsti loata.
- Kui rasestute BiResp Spiromax'i kasutamise ajal, ÄRGE peatage BiResp Spiromax'i kasutamist, vaid rääkige sellest **kohe** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

BiResp Spiromax ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise võimet ega tööriistade või masinate käsitlemise võimet.

BiResp Spiromax sisaldab laktoosi

Laktoos on suhkru liik, mida leidub piimas. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas BiResp 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, apteekri või meditsiiniõega.

- BiResp Spiromax'i on oluline kasutada iga päev, isegi kui teil ei esine sel ajal astma või KOK-i sümptomeid.
- Kasutades BiResp Spiromax'i astma raviks, võib arst pidada vajalikuks regulaarselt teie sümptomeid kontrollida.

Astma

Kasutage BiResp Spiromax'i iga päev. See aitab ennetada astma sümptomite tekkimist.

Soovitatav annus:

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):

1 inhalatsioon (kasutus) kaks korda ööpäevas hommikul ja õhtul.

Teie arst võib suurendada annust 2 inhalatsioonini kaks korda ööpäevas.

Kui teie sümptomid alluvad hästi ravile, võib arst vähendada ravimi kasutamist ühele korrale ööpäevas.

Noorukid (12-aastased ja vanemad)

1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas.

Arst on teile abiks astma ravimisel ja kohandab ravimiannuse väikseimaks annuseks, mis hoiab astmat kontrolli all. Kui teie arst leiab, et vajate väiksemat annust kui BiResp Spiromax võimaldab, võib teie

arst määrata alternatiivse inhalaatori, mis sisaldab samu toimeaineid kui teie BiResp Spiromax, kuid väiksemat kortikosteroidi annust. Kui teie sümptomid alluvad hästi ravile, võib arst vähendada ravimi kasutamist ühele korrale ööpäevas. Ärge muutke ise arsti määratud annustamiste arvu, rääkimata sellest esmalt arstiga.

Astma sümptomite tekkimisel kasutage eraldi hooinhalaatorit.

Kandke hooinhalaatorit alati kaasas ja kasutage seda äkiliste hingelduse ja viliseva hingamise hoogude leevenduseks. Ärge kasutage BiResp Spiromax'i nende astma sümptomite raviks. Oluline on arutada oma arstiga BiResp Spiromax'i kasutamist astma sümptomite ennetamiseks. Füüsilise koormuse ja allergeenidega kokkupuute sagedus võib mõjutada teile määratud ravi.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Soovitatav annus:

Ainult täiskasvanud (18-aastased ja vanemad):

- 1 inhalatsioon kaks korda ööpäevas hommikul ja õhtul.

Arst võib teile KOK-i korral määrata ka teise bronhe lõõgastava ravimi, nt antikoliinergilise ravimi (nagu tiotropium või ipratroopiumbromiid).

Uue BiResp Spiromax'i ettevalmistamine

Enne uue BiResp Spiromax'i **esmakordset** kasutamist peab selle ette valmistama järgmiselt.

- Avage fooliumist ravimikotike, rebides selle ülaseravas olevast sälgust, ja võtke inhalaator välja.
- Kontrollige annusenäidikult, et inhalaatoris oleks 60 inhalatsiooniannust.
- Kirjutage fooliumpakendi avamise kuupäev inhalaatori sildile.
- Ärge loksutage inhalaatorit enne kasutamist.

Kuidas ravimit inhaleerida

Järgige alltoodud juhiseid iga kord, kui peate ravimit inhaleerima.

1. **Hoidke inhalaatorit** suunates poolläbipaistvat veinipunast huulikukatet allapoole



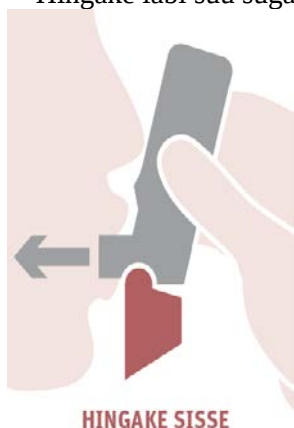
2. Avage huulikukate, lükates seda allapoole, kuni kuulete valju klõpsatust. Teie ravimiannus on välja mõõdetud. Inhalaator on nüüd kasutamiseks valmis.



3. Hingake sujuvalt välja (nii kaua, kui on mugav). Ärge hingake välja läbi inhalaatori.

4. Asetage huulik hammaste vahele. Ärge hammustage huulikut. Sulgege huuled huuliku ümber. Pange tähele, et õhuavad ei oleks blokeeritud.

Hingake läbi suu sügavalt sisse nii jõuliselt ja sügavalt kui suudate.



5. Eemaldage inhalaator suust. Inhaleerimisel võite tunda suus maitset.
6. Hoidke hinge kinni 10 sekundi vältel või nii kaua, kui see on teile mugav.
7. **Seejärel hingake sujuvalt välja** (ärge hingake välja läbi inhalaatori). **Sulgege huulikukate.**



Kui teil tuleb manustada ka teine inhalatsioon, korrake samme 1 kuni 7.

Pärast igakordset annustamist loputage suud veega ning sülitage see välja.

Ärge püüdke inhalaatorit osadeks lahti võtta, huulikukatet eemaldada või keerata: see on inhalaatorile kinnitatud ja seda ei tohi ära võtta. Ärge kasutage Spiromax'i, kui see on saanud kahjustada või kui huulik on tulnud Spiromax'i küljest ära. Ärge avage ja sulgege huulikukatet, kui teil ei ole tarvis inhalaatorit kasutada.

Spiromax'i puhastamine

Hoidke Spiromax kuiva ja puhtana.

Vajadusel pühkige Spiromax'i huulikut pärast kasutamist kuiva lapi või riidega.

Millal alustada uue Spiromax'i kasutamist

- Annusenäidikult näete, mitu annust (inhalatsiooni) on teie inhalaatorisse jäänud, seda alates 60 inhalatsiooniannusest, kui inhalaator on täis, ja lõpetades nullannusega (0), kui see on tühi.



- Seadme tagaküljel paiknev annusenäidik näitab järelejäänud inhalatsiooniannuste arvu paarisarvuliselt. Vahemikud paarisarvude vahel tähistavad järelejäänud inhalatsiooniannuste paaritud arve.
- Alates 20-st allesjäänud inhalatsioonist kuni arvudeni 8, 6, 4, 2 on numbrid märgitud punasega valgel taustal. Kui aknasse ilmuvad arvud on punased, peate pöörduma arsti poole, et hankida endale uus inhalaator.

Märkus.

- Huulik teeb klõpsu ka siis, kui Spiromax on tühi.
- Kui avate ja sulete huuliku inhalatsiooniannust manustamata, võtab annusenäidik seda loendamisel ikkagi arvesse. Seda annust hoitakse kindlalt inhalaatoris kuni järgmise manustamiseni. Lisaannuse juhuslik manustamine või kahekordse inhalatsiooniannuse saamine ühe inhalatsiooniga on võimatu.
- Hoidke huulikut alati suletuna, kui teil ei ole tarvis inhalaatorit kasutada.

Oluline teave astma või KOK-i sümptomite kohta.

Kui tunnete hingelduse või viliseva hingamise teket BiResp Spiromax'i kasutamise ajal, tuleb BiResp Spiromax'i kasutamist küll jätkata, kuid pöörduda võimalikult kiiresti ka arsti poole, sest te võite vajada lisaravi.

Võtke oma arstiga **kohe** ühendust, kui:

- teie hingamine halveneb või ärkate öösel tihti hingelduse või viliseva hingamise tõttu;
- tunnete hommikul rindkeres pitsitust või selline tunne kestab tavalisest kauem.

Need nähud võivad tähendada, et astma või KOK ei ole õigesti ravitud ja te võite vajada **kohe** muud ravi või lisaravi.

Kui astma allub ravile, võib arst kaaluda BiResp Spiromax'i annuse järk-järgulist vähendamist.

Kui te kasutate BiResp Spiromax'i rohkem kui ette nähtud

Annus tuleb manustada täpselt arsti juhiste järgi. Ettenähtud annust ei tohi ületada arsti poole pöördumata.

Kui kasutate BiResp Spiromax'i rohkem kui ette nähtud, võtke nõu saamiseks ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

BiResp Spiromax'i üleannustamise kõige sagedasemad sümptomid on värim, peavalu või kiire südame löögisagedus.

Kui te unustate BiResp Spiromax'i kasutada

Kui unustate annuse võtta, tehke seda kohe, kui see teile meelde tuleb. **Ärge** siiski manustage kahekordset inhalatsiooniannust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. Kui on juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, manustage lihtsalt tavapärasel ajal järgmine annus.

Kui teil tekib vilisev hingamine või hingeldus või muu astmahoo sümptom, **kasutage hooinhalaatorit**, seejärel pidage nõu arstiga.

Kui te lõpetate BiResp Spiromax'i kasutamise

Ärge lõpetage inhalaatori kasutamist, kui te ei ole enne arstiga nõu pidanud.

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.

Lõpetage BiResp Spiromax'i kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb mõni alljärgnevatest nähtudest:

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- Näoturse, eriti suu ümbruses (keel ja/või kurk ja/või neelamisraskus) või nõgestõbi koos hingamisraskusega (angioödeem) ja/või äkiline minestustunne. See võib tähendada, et teil tekkis allergiline reaktsioon, mis võib hõlmata ka löövet ja sügelust.
- Bronhospasm (hingamisteede lihaste pinguldumine, mis põhjustab vilisevat hingamist ja hingeldust). Kui vilisev hingamine tekib äkki pärast ravimi kasutamist, peatage kasutamine ja võtke **kohe** ühendust arstiga (vt allpool).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st

- Äkki tekkiv, ootamatu ja äge vilisev hingamine ja/või hingeldus kohe pärast inhalaatori kasutamist (ehk paradoksaalne bronhospasm). Ükskõik millise nimetatud sümptomi tekkimisel **peatage otsekohe BiResp Spiromax'i** kasutamine ja kasutage oma hooinhalaatorit, kui see on teil olemas. Võtke **kohe** ühendust oma arstiga, kuna võite vajada ravi muutmist.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), värin või vappumine. Kui sellised toimed ilmnevad, on need tavaliselt kerged ja kaovad enamasti BiResp Spiromax'i kasutamise jätkamisel.
- Soor (seeninfektsioon) suus. Seda esineb väiksema tõenäosusega, kui loputate pärast ravimi kasutamist suud veega.
- Kerge kurguvalu, köhimine ja häälekähedus.
- Peavalu.
- Pneumoonia (kopsupõletik) KOK-iga patsientidel (sage kõrvaltoime)

Teavitage oma arsti, kui teil esinevad BiResp Spiromax'i kasutamise ajal ükskõik millised järgmistest haigusnähtudest, sest need võivad olla kopsupõletiku sümptomid:

- palavik või külmavärinad
- suurenenud limaeritus, lima värvuse muutus
- sagenenud köha või hingamisraskuste süvenemine

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- Rahutus, närvilisus, agiteeritus, ärevus või viha.
- Unehäired.
- Pearinglus.
- Iiveldus.
- Kiire südame löögisagedus.
- Naha verevalumid.
- Lihaskrambid.
- Nägemise ähmastumine.

Harv:

- Vere madal kaaliumisisaldus.
- Ebahütlane südame löögisagedus.

Väga harv:

- Depressioon.
- Käitumise muutused, eriti lastel.
- Rindkerevalu või rindkere pitsitus (stenokardia).
- Südame elektrilise süsteemi häired, mis ei põhjusta sümptomeid (QTc-intervalli pikenemine).
- Suhkru (glükoosi) sisalduse suurenemine veres, kui teile tehakse vereanalüüs.
- Maitsemuutused, nt ebameeldiv maitse suus.
- Vererõhu muutused.

Inhaleeritavad kortikosteroidid võivad mõjutada steroidhormoonide normaalset tootmist kehas, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Toimed on järgmised:

- muutused luu mineraalses tiheduses (luuhõrenemine);
- kae (silmaläätse hägusus);
- glaukoom (suurenenud rõhk silmas);
- kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel;
- toime neerupealistele (neeru kõrval paiknev väike näär). Neerupealiste supressiooni sümptomid võivad olla näiteks väsimus, nõrkus, kõhuprobleemid (sh iiveldus), oksendamine, valu ja kõhulahtisus, naha tumenemine ja kehakaalu vähenemine.

Neid toimeid esineb väga harva ja neid esineb inhaleeritavate kortikosteroidide korral oluliselt vähem kui kortikosteroidtablettide kasutamisel.

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 teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#)**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BiResp Spiromax'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või inhalaatori sildil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. **Pärast fooliumpakendi eemaldamist hoidke huulikukate suletuna.**
- **Kasutage 6 kuu jooksul pärast eemaldamist fooliumpakendist.** Märkige inhalaatoril olevale sildile kuupäev, millal te fooliumpakendi avate.
- 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 BiResp Spiromax sisaldab

- Toimeained on budesoniid ja formoteroolfumaraatdihüdraat. Üks manustatav (inhaleeritav) annus sisaldab 320 mikrogrammi budesoniidi ja 9 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati. See vastab 400 mikrogrammi budesoniidi ja 12 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraadi mõõdetud annusele.
- Kolmas komponent on laktoosmonohüdraat, mis sisaldab piimavalke (vt lõik 2 „BiResp Spiromax sisaldab laktoosi“).

Kuidas BiResp Spiromax välja näeb ja pakendi sisu

BiResp Spiromax on inhalatsioonipulber. Üks BiResp Spiromax inhalaator sisaldab 60 inhalatsiooni. Sellel on valge korpus poolläbipaistva veinpunase huulikukattega.

Pakendis on 1, 2 või 3 inhalaatorit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35
IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

Muud teabeallikad

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