

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Airexar Spiromax 50 mikrograma/500 mikrograma, prašak inhalata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerena doza sadrži 50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 500 mikrograma flutikazonpropionata.

Jedna isporučena doza (doza iz nastavka za usta) sadrži 45 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 465 mikrograma flutikazonpropionata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna doza sadrži približno 10 miligrama laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata.

Bijeli prašak.

Bijeli inhalator s poluprozirnim žutim poklopcem nastavka za usta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Airexar Spiromax je indiciran samo za primjenu u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

Astma

Airexar Spiromax je indiciran za redovito liječenje bolesnika s teškom astmom kod kojih je primjereno primijeniti kombinirani lijek (inhalacijski kortikosteroid i dugodjelujući β_2 -agonist):

- bolesnici u kojih bolest nije odgovarajuće kontrolirana primjenom kombiniranog lijeka koji sadrži kortikosteroid manje jačine
- ili
- bolesnici u kojih je bolest već dobro kontrolirana primjenom visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućeg β_2 -agonista.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Airexar Spiromax je indiciran za simptomatsko liječenje bolesnika s KOPB-om, s $FEV_1 < 60\%$ predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) i s ponavljajućim egzacerbacijama u anamnezi, koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji bronhodilatatorom.

4.2 Doziranje i način primjene

Airexar Spiromax je indiciran samo u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

Airexar Spiromax nije indiciran za primjenu u djece u dobi od 12 godina i mlađih ili adolescenata u dobi od 13 do 17 godina.

Doziranje

Put primjene: za primjenu inhalacijom

Bolesnici trebaju biti svjesni da se za postizanje optimalne koristi Airexar Spiromax mora primjenjivati svaki dan, čak i kad nema simptoma.

Liječnik treba redovito pregledavati bolesnike kako bi doza salmeterola/flutikazonpropionata koju primaju iz inhalatora bila optimalna i mijenjana samo na liječnički savjet. **Dozu treba titrirati na najnižu dozu kojom se održava učinkovita kontrola simptoma.** Airexar Spiromax nije dostupan na tržištu u dozama manjima od 50/500 mikrograma. Kada je dozu primjereno titrirati na manju od one dostupne u ovom lijeku, Airexar Spiromax je potrebno zamijeniti drugom fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata koja sadrži nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida.

Bolesnicima treba dati onu jačinu salmeterol/flutikazonpropionat inhalatora koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonpropionata s obzirom na težinu njihove bolesti. Airexar Spiromax je primjeren za primjenu samo u liječenju bolesnika s teškom astmom. Ako pojednom bolesniku bude potrebna doza izvan preporučenog režima doziranja, treba propisati odgovarajuće doze β_2 agonista i/ili kortikosteroida.

Preporučene doze:

Astma

Odrasli u dobi od 18 godina i stariji.

Jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata primijenjena dvaput dnevno.

Kad se postigne kontrola astme, potrebno je revidirati terapiju i razmotriti je li ju u bolesnika potrebno smanjivati na način da se zamijeni fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata koja sadrži nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida i naposljetku samo inhalacijskim kortikosteroidom. Važno je redovito pregledavati bolesnike kod smanjivanja doze.

Nije pokazana jasna korist u usporedbi s primjenom samo inhalacijskog flutikazonpropionata kao početne terapije održavanja kad nisu prisutni jedan ili dva kriterija težine bolesti. Inhalacijski kortikosteroidi općenito ostaju prva linija liječenja za većinu bolesnika.

Airexar Spiromax namijenjen je samo za liječenje bolesnika s teškom astmom. Ne smije se primjenjivati za liječenje bolesnika s blagom ili umjerenom astmom ili za započinjanje liječenja bolesnika s teškom astmom, osim ako prethodno nije ustanovljeno da je potrebna tako visoka doza kortikosteroida zajedno s dugodjelujućim β_2 -agonistom.

Airexar Spiromax nije namijenjen za liječenje astme kada se prvi put pokaže da je potrebna fiksna kombinacija salmeterola i flutikazon propionata. Bolesnici trebaju započeti liječenje fiksnom kombinacijom koja sadrži nižu dozu kortikosteroidne komponente, a zatim im se doza kortikosteroida postupno povećava sve dok se ne postigne kontrola astme. Kad se postigne kontrola astme, bolesnike treba redovito pregledavati i postupno snižavati dozu inhalacijskog kortikosteroida na onu koja je potrebna da se održi kontrola bolesti.

Prije nego što se primijeni bilo koja fiksna kombinacija u bolesnika s teškom astmom, preporučuje se ustanoviti odgovarajuću dozu inhalacijskog kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Airexar Spiromax se ne preporučuje za primjenu ni u djece u dobi od 12 godina i mlađe niti u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina. Sigurnost i djelotvornost Airexar Spiromaxa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena.

Nema dostupnih podataka.

KOPB

Jedna inhalacija od 50 mikrograma salmeterola i 500 mikrograma flutikazonpropionata primijenjena dvaput dnevno.

Posebne skupine bolesnika

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika ili onih s oštećenjem funkcije bubrega.

Nema dostupnih podataka o primjeni Airexar Spiromaxa u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene/Upute za uporabu

Spiromax je inhalator koji se aktivira udahom i pogoni ga protok zraka tijekom udisanja, što znači da se djelatne tvari isporučuju u dišne putove kada bolesnik udiše kroz nastavak za usta. Bolesnici s teškom astmom i KOPB-om, kada snažno udahnu kroz Spiromax inhalator, mogu stvoriti dovoljnu brzinu protoka zraka tijekom udaha da bi se iz Spiromaxa isporučila terapijska doza u pluća (također vidjeti dio 5.1 – zadnjih 5 odlomaka)

Potrebna poduka

Da bi se ostvarilo učinkovito liječenje, Airexar Spiromax treba ispravno koristiti. Tako bolesnicima treba savjetovati da pažljivo pročitaju uputu o lijeku i slijede upute za primjenu koje su tamo detaljno opisane. Liječnik koji bolesnicima propisuje Airexar Spiromax treba im omogućiti poduku o tome kako da ga koriste. Na taj način će se osigurati da razumiju kako ispravno koristiti inhalator i shvate zašto je potrebno snažno udahnuti tijekom inhalacije kako bi uzeli potrebnu dozu. Važno je snažno udahnuti kako bi se osiguralo optimalno doziranje.

Uporaba Airexar Spiromaxa odvija se u tri jednostavna koraka: otvaranje, udisanje i zatvaranje, koja su opisana niže.

Otvaranje: Držite Spiromax tako da nastavak za usta s poklopcem bude dolje pa odmaknite poklopac nastavka za usta tako što ćete poklopac zakrenuti prema dolje sve dok ne bude potpuno otvoren, kada će se začuti jedan škljocaj.

Udisanje: Polako izdahnite (onoliko koliko Vam je ugodno). Nemojte disati kroz inhalator. Postavite nastavak za usta između zubiju i obuhvatite ga usnama; nemojte zagristi nastavak za usta inhalatora. **Snažno** i duboko udahnite kroz nastavak za usta. Izvadite Spiromax iz usta i zadržite dah na 10 sekundi ili onoliko dugo koliko je ugodno.

Zatvaranje: Polako izdahnite i zatvorite poklopcem nastavak za usta.

Bolesnici ni u kojem trenutku ne smiju zatvoriti otvore za zrak niti izdisati kroz Spiromax kad se pripremaju za korak „Udisanje”. Nije potrebno da bolesnici protresaju inhalator prije uporabe.

Bolesnicima također treba savjetovati da nakon inhalacije isperu usta vodom i ispljunu je i/ili da operu zube (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici mogu osjetiti nekakav okus nakon uporabe Airexar Spiromaxa, zbog pomoćne tvari laktoze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Astma

Airexar Spiromax namijenjen je samo za primjenu u bolesnika s teškom astmom. Ne smije se primjenjivati za liječenje akutnih simptoma astme za koje je potreban brzo- i kratkodjelujući bronhodilatator. Bolesnicima treba savjetovati da uvijek pri ruci imaju inhalator koji koriste za ublažavanje akutnog napadaja astme.

Bolesnicima se ne smije započeti liječenje Airexar Spiromaxom tijekom egzacerbacije ili ako imaju značajno ili akutno pogoršanje astme.

Tijekom liječenja Airexar Spiromaxom mogu nastati ozbiljni štetni događaji povezani s astmom i egzacerbacije. Bolesnicima treba savjetovati da nastave s liječenjem, ali da potraže liječnički savjet ako simptomi astme i dalje budu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon uvođenja liječenja Airexar Spiromaxom.

Povećana potreba za primjenom lijeka za brzo ublažavanje simptoma (kratkodjelujućih bronhodilatatora) ili smanjeni odgovor na lijek za brzo ublažavanje simptoma ukazuju na slabljenje kontrole astme i bolesnike treba pregledati liječnik.

Iznenadno i progresivno slabljenje kontrole astme može ugroziti život i bolesnik treba biti podvrgnut hitnoj liječničkoj procjeni. Potrebno je razmotriti mogućnost pojačanja kortikosteroidne terapije.

Kad simptomi astme budu pod kontrolom, može se razmotriti postupno snižavanje doze inhalacijskog kortikosteroida i stoga je potrebna zamjena drugom fiksnom kombinacijom salmeterola i flutikazonpropionata koja sadrži nižu dozu inhalacijskog kortikosteroida. Važno je provoditi redovite preglede bolesnika kod smanjivanja doze. Treba primijeniti najnižu dozu inhalacijskog kortikosteroida.

KOPB

Bolesnicima s KOPB-om koji imaju egzacerbacije obično je indicirano liječenje sistemskim kortikosteroidima; stoga bolesnicima treba savjetovati da potraže liječničku pomoć ako im se simptomi pogoršavaju uz Airexar Spiromax.

Prestanak terapije

Liječenje Airexar Spiromaxom ne smije se naglo prekinuti u bolesnika s astmom zbog rizika od egzacerbacije. Terapiju treba postupno snižavati na manju dozu pod liječničkim nadzorom. I u bolesnika s KOPB-om prestanak terapije može biti povezan sa simptomatskom dekompenzacijom i treba se provesti pod nadzorom liječnika.

Oprez s posebnim bolestima

Airexar Spiromax treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom i gljivičnim, virusnim ili drugim infekcijama dišnih putova. Ako je indicirano, potrebno je odmah uvesti odgovarajuće liječenje.

U rijetkim slučajevima, Airexar Spiromax može prouzročiti srčane aritmije, npr. supraventrikularnu tahikardiju, ekstrasistole i atrijsku fibrilaciju te blago, prolazno sniženje kalija u serumu pri visokim terapijskim dozama. Airexar Spiromax treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima i poremećajima srčanog ritma te u bolesnika sa šećernom bolešću, tireotoksikozom, nekorigiranom hipokalijemijom ili u bolesnika sklonih niskim razinama kalija u serumu. Vrlo je rijetko zabilježeno povišenje razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8) pa to treba uzeti u obzir kad se propisuje bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi.

Paradoksalni bronhospazam

Nakon doziranja može nastati paradoksalni bronhospazam koji je odmah praćen pojačanim piskanjem pri disanju i nedostatkom zraka. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujući bronhodilatator i mora se odmah liječiti. Potrebno je odmah prekinuti primjenu Airexar Spiromaxa, pregledati bolesnika i, po potrebi, uvesti zamjensku terapiju.

Agonisti beta 2 adrenoreceptora

Zabilježeni su farmakološki učinci liječenja β_2 -agonistima, kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, ali obično su prolazni i smanjuju se s redovitom terapijom.

Sistemske učinke

Sistemske učinke mogu nastati uz svaki inhalacijski kortikosteroid, osobito kad se propisuje u visokim dozama tijekom dugih razdoblja. Vjerojatnost nastanka tih učinaka puno je manja nego kod peroralnih kortikosteroida. Mogući sistemske učinke uključuju Cushingov sindrom, kušingoidni izgled, supresiju nadbubrežnih žlijezda, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom te rjeđe, niz psihičkih učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito u djece) (vidjeti niže podnaslov „Pedijatrijska populacija“ za informacije o sistemskim učincima inhalacijskih kortikosteroida u djece i adolescenata). **Stoga je važno redovito pregledavati bolesnika i sniziti dozu inhalacijskog kortikosteroida na onu najnižu kojom se održava učinkovita kontrola astme.**

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioritinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Funkcija nadbubrežnih žlijezda

Dugotrajno liječenje bolesnika visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do supresije nadbubrežnih žlijezda i akutne adrenalne krize. Opisani su i vrlo rijetki slučajevi supresije nadbubrežnih žlijezda i akutne adrenalne krize uz doze flutikazonpropionata između 500 i manje od 1000 mikrograma. Situacije koje potencijalno mogu dovesti do akutne adrenalne krize uključuju traumu, kirurški zahvat, infekciju ili svako brzo sniženje doze. Simptomi kojima se očituje obično su neodređeni i mogu uključivati anoreksiju, abdominalnu bol, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, hipotenziju, sniženu razinu svijesti, hipoglikemiju i napadaje. Tijekom razdoblja stresa ili elektivnog kirurškog zahvata potrebno je razmotriti dodatnu terapiju sistemskim kortikosteroidima.

Koristi terapije inhalacijskim flutikazonpropionatom trebale bi svesti potrebu za peroralnim kortikosteroidima na najmanju moguću mjeru, ali bolesnici koji se prebacuju s peroralnih steroida i dalje mogu prilično dugo biti pod rizikom od smanjene adrenalne rezerve. Stoga te bolesnike treba liječiti s posebnom pažnjom i redovito im pratiti adrenokortikalnu funkciju. Bolesnici kojima je u prošlosti bilo potrebno hitno liječenje visokim dozama kortikosteroida također mogu biti pod rizikom. Mogućnost rezidualnog smanjenja adrenalne rezerve uvijek treba imati na umu u hitnim i elektivnim situacijama koje će vjerojatno izazvati stres pa se mora razmotriti odgovarajuće kortikosteroidno liječenje. Opseg oštećenja nadbubrežne žlijezde može iziskivati specijalistički savjet prije elektivnih zahvata.

Interakcije s drugim lijekovima

Ritonavir može jako povećati koncentraciju flutikazonpropionata u plazmi. Stoga je potrebno izbjegavati njihovu istodobnu primjenu, osim ako je moguća korist za bolesnika veća od rizika sistemskih nuspojava kortikosteroida. Povećan rizik od sistemskih nuspojava postoji i kad se flutikazonpropionat kombinira s drugim jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sistemskog ketokonazola značajno povećava sistemsku izloženost salmeterolu. To može dovesti do povećane incidencije sistemskih učinaka (npr. produljenja QTc intervala i palpitacija). Stoga treba izbjegavati istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim jakim inhibitorima CYP3A4 osim ako su koristi veće od potencijalno povećanog rizika od sistemskih nuspojava liječenja salmeterolom (vidjeti dio 4.5).

Infekcije dišnih putova

Broj prijavljenih infekcija donjih dišnih putova (osobito pneumonije i bronhitisa) bio je povećan u ispitivanju TORCH u bolesnika s KOPB-om koji su primali salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50/500 mikrograma dvaput dnevno u usporedbi s placebom, kao i u ispitivanjima SCO40043 i SCO100250 u

kojima se uspoređivala niža doza salmeterol/flutikazonpropionata od 50/250 mikrograma dvaput dnevno (doza koja nije odobrena za primjenu u KOPB-u), sa samo salmeterolom u dozi od 50 mikrograma dvaput dnevno (vidjeti dio 4.8 i dio 5.1). U skupini koja je primala salmeterol/flutikazonpropionat bila je opažena slična incidencija pneumonije u svim ispitivanjima. U ispitivanju TORCH, stariji bolesnici, bolesnici s nižim indeksom tjelesne mase ($<25 \text{ kg/m}^2$) i bolesnici s jako teškom bolešću ($\text{FEV}_1 < 30\%$ predviđenog) imali su najveći rizik od razvoja pneumonije bez obzira na liječenje.

Liječnici trebaju budno paziti na mogući razvoj pneumonije i drugih infekcija donjih dišnih putova u bolesnika s KOPB-om jer se klinička slika takvih infekcija često preklapa sa slikom egzacerbacije. Ako bolesnik s teškim KOPB-om dobije pneumoniju, potrebno je ponovno procijeniti liječenje Airexar Spiromaxom.

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji primaju inhalacijske kortikosteroide opažena je povećana incidencija pneumonije, uključujući i hospitalizaciju zbog pneumonije. Ima dokaza koji ukazuju na povećanje rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali na temelju dokaza o tome se ne može donijeti konačan zaključak u svim ispitivanjima.

Nema kliničkog dokaza ne temelju kojeg se može se donijeti konačan zaključak da se inhalacijski kortikosteroidni lijekovi unutar iste međusobno razlikuju po veličini rizika od pneumonije.

Liječnici moraju paziti na mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om jer se klinička slika takvih infekcija preklapa sa simptomima egzacerbacije KOPB-a. Ako bolesnik s teškim KOPB-om dobije pneumoniju, potrebno je ponovno procijeniti liječenje Airexar Spiromaxom.

Rizični čimbenici za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivno pušenje, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (ITM) i teški KOPB.

Etničke populacije

Podaci iz velikog kliničkog ispitivanja pod nazivom Multicentrično kliničko istraživanje salmeterola kod astme (engl. *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial - SMART*) pokazali su da su afroamerički bolesnici bili pod povećanim rizikom od ozbiljnih događaja vezanih uz dišni sustav ili smrti kada su primjenjivali salmeterol u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1). Nije poznato jesu li razlog tome bili farmakogenetički ili drugi čimbenici. Bolesnicima crnačkog afričkog ili afrokarijskog podrijetla stoga treba savjetovati da nastave s liječenjem, ali da potraže liječnički savjet ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju dok primjenjuju Airexar Spiromax.

Pedijatrijska populacija

Airexar Spiromax nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2). Međutim, treba napomenuti da djeca i adolescenti mlađi od 16 godina koji uzimaju visoke doze flutikazonpropionata (obično ≥ 1000 mikrograma/dan) mogu biti pod osobitim rizikom. Mogu nastati sistemski učinci, osobito pri visokim dozama propisanim tijekom dugih razdoblja. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, kušingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, akutnu adrenalnu krizu i usporen rast u djece i adolescenata, a rjeđe niz psihičkih učinaka i učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresivnost. Potrebno je razmotriti upućivanje djeteta ili adolescenta pedijatru specijalistu za respiratorne bolesti. Preporučuje se redovito pratiti visinu djece koja primaju produljeno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima. Dozu inhalacijskog kortikosteroida uvijek treba sniziti na onu najnižu kojom se održava učinkovita kontrola astme.

Oralne infekcije

Zbog komponente flutikazonpropionata, u nekih bolesnika mogu nastati promuklost i kandidijaza (soor) usta i grla, te rijetko jednaka. I promuklost i incidencija kandidijaze usta i grla mogu se smanjiti tako da se nakon primjene tog lijeka usta isperu vodom i ta voda ispljune i/ili da se operu zubi. Simptomatska kandidijaza usta i grla može se liječiti topikalnim antimikoticima dok se istodobno može nastaviti terapija Airexar Spiromaxom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s teškom intolerancijom laktoze trebaju koristiti ovaj lijek s oprezom, a bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Pomoćna tvar laktoza može sadržavati male količine proteina mlijeka, koji mogu uzrokovati alergijsku reakciju u osoba s teškom preosjetljivošću ili alergijom na proteine mlijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Beta adrenergički blokatori mogu oslabiti ili imati antagonistički učinak salmeterolu. Potrebno je izbjegavati i neselektivne i selektivne β -blokatore osim ako postoje opravdani razlozi za njihovu primjenu. Posljedica terapije β_2 -agonistima može biti potencijalno ozbiljna hipokalemija. Savjetuje se poseban oprez kod akutne teške astme jer taj učinak može biti pojačan istodobnim liječenjem derivatima ksantina, steroidima i diureticima.

Istodobna primjena drugih lijekova koji sadrže β adrenergičke blokatore može imati potencijalno aditivni učinak.

Salmeterol

Jaki inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena ketokonazola (400 mg peroralno jedanput dnevno) i salmeterola (inhalacija 50 mikrograma dvaput dnevno) u 15 zdravih ispitanika tijekom 7 dana dovela je do značajnog povećanja izloženosti salmeterolu u plazmi (za 1,4 puta C_{max} i za 15 puta AUC). To može dovesti do značajnog povećanja incidencije drugih sistemskih učinaka liječenja salmeterolom (npr. produljenja QTc intervala i palpitacije) u usporedbi s liječenjem samo salmeterolom ili samo ketokonazolom (vidjeti dio 4.4).

Nisu bili opaženi klinički značajni učinci na krvni tlak, frekvenciju srca, glukozu u krvi i razine kalija u krvi. Istodobna primjena s ketokonazolom nije produljila poluvijek eliminacije salmeterola ili povećala nakupljanje salmeterola s ponavljanjem doziranja.

Istodobnu primjenu ketokonazola treba izbjegavati, osim ako su koristi veće od potencijalno povećanog rizika od sistemskih učinaka liječenja salmeterolom. Vjerojatno postoji sličan rizik od interakcija s drugim jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. itraconazolom, telitromicinom, ritonavinom).

Umjereni inhibitori CYP 3A4

Istodobna primjena eritromicina (500 mg peroralno tri puta na dan) i salmeterola (inhalacija 50 mikrograma dvaput dnevno) u 15 zdravih ispitanika tijekom 6 dana dovela je do malog, ali ne i statistički značajnog povećanja izloženosti salmeterolu (za 1,4 puta C_{max} i za 1,2 puta AUC). Istodobna primjena s eritromicinom nije bila povezana ni s kakvim ozbiljnim nuspojavama.

Flutikazonpropionat

U normalnim okolnostima, nakon primjene inhalacijom postižu se niske koncentracije flutikazonpropionata u plazmi zbog opsežnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru i visokog sistemskog klirensa posredovanog citokromom P450 3A4 u crijevima i jetri. Stoga klinički značajne interakcije lijekova posredovane flutikazonpropionatom nisu vjerojatne.

U ispitivanju interakcija u zdravih ispitanika s intranazalno primijenjenim flutikazonpropionatom, ritonavir (izrazito jak inhibitor citokroma P450 3A4) u dozi od 100 mg dvaput dnevno povisio je koncentracije flutikazonpropionata u plazmi za nekoliko stotina puta, što je dovelo do izazito smanjenih koncentracija kortizola u serumu. Informacija o toj interakciji za inhalacijski flutikazonpropionat nema, ali očekuje se izrazito povišenje razina flutikazonpropionata u plazmi. Zabilježeni su slučajevi Cushingovog sindroma i supresije nadbubrežnih žlijezda. Tu kombinaciju treba izbjegavati osim ako je korist veća od povećanog rizika od sistemskih nuspojava glukokortikoida.

U malom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, malo manje jak inhibitor CYP3A, ketokonazol, povećao je izloženost flutikazonpropionatu nakon jedne inhalacije za 150%. Rezultat toga bilo je veće smanjenje kortizola u plazmi u usporedbi sa samo flutikazonpropionatom. Očekuje se da će i istodobno liječenje drugim jakim inhibitorima CYP3A, kao što je itrakonazol, i umjerenim inhibitorima CYP3A, kao što je eritromicin, povećati sistemsku izloženost flutikazonpropionatu i rizik od sistemskih nuspojava. Preporučuje se oprez, a dugotrajno liječenje takvim lijekovima treba, ako je moguće, izbjegavati.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju bolesnike je potrebno pratiti radi eventualnih sistemskih učinaka kortikosteroida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300-1000 trudnoća) ukazuju da salmeterol i flutikazonpropionat ne uzrokuju malformacije ili da nemaju feto/neonatalni toksični učinak. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon primjene agonista β_2 adrenoreceptora i glukokortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Primjenu Airexar Spiromaxa u trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od svakog mogućeg rizika za fetus.

U liječenju trudnica treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu flutikazonpropionata potrebnu da se održi odgovarajuća kontrola astme.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se salmeterol i flutikazonpropionat /metaboliti u majčino mlijeko.

Ispitivanja su pokazala da se salmeterol i flutikazonpropionat te njihovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Airexar Spiromax uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka u ljudi. Međutim, ispitivanja na životinjama nisu pokazala da salmeterol ili flutikazonpropionat utječu na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Airexar Spiromax ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Budući da Airexar Spiromax sadrži salmeterol i flutikazonpropionat, mogu se očekivati vrste i težine nuspojava povezanih sa svakom od tih djelatnih tvari. Nema pojave dodatnih nuspojava nakon istovremene primjene te dvije djelatne tvari.

Nuspojave koje su povezane sa salmeterolom/flutikazonpropionatom navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalosti su izvedene iz podataka iz kliničkih ispitivanja. Pojava uz placebo nije se uzela u obzir.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza usta i grla	često
	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)	često ^{1,3,5}
	bronhitis	često ^{1,3}
	kandidijaza jednjaka	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti sa sljedećim manifestacijama:	
	kožne reakcije preosjetljivosti	manje često
	angioedem (uglavnom edem lica ili orofaringealni edem)	rijetko
	respiratorni simptomi (dispneja)	manje često
	respiratorni simptomi (bronhospazam)	rijetko
	anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok	rijetko
Endokrini poremećaji	Cushingov sindrom, kušingoidni izgled, supresija nadbubrežnih žlijezda, usporen rast u djece i adolescenata, smanjena mineralna gustoća kosti	rijetko ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	često ³
	hiperglikemija	manje često ⁴
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često
	poremećaji spavanja	manje često
	promjene ponašanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost i razdražljivost (pretežno u djece)	rijetko
	depresija, agresivnost (pretežno u djece)	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često ¹
	tremor	manje često
Poremećaji oka	katarakta	manje često
	glaukom	rijetko ⁴
	zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)	nepoznato
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	tahikardija	manje često
	srčane aritmije (uključujući supraventrikularnu tahikardiju i ekstrasistole).	rijetko
	atrijska fibrilacija	manje često
	angina pectoris	manje često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nazofaringitis	vrlo često ^{2,3}
	nadraženost grla	često
	promuklost/disfonija	često
	sinusitis	često ^{1,3}
	paradoksalni bronhospazam	rijetko ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kontuzije	često ^{1,3}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni grčevi	često
	traumatski prijelom	često ^{1,3}
	artralgija	često
	mialgija	često

1. Često zabilježene uz placebo
2. Vrlo često zabilježene uz placebo
3. Zabilježene tijekom 3 godine u ispitivanju KOPB-a
4. Vidjeti dio 4.4
5. Vidjeti dio 5.1.

Opis odabranih nuspojava

Zabilježeni su farmakološki učinci liječenja β_2 -agonistima, kao što su tremor, palpitacije i glavobolja, ali oni su obično prolazni i smanjuju se s redovitom terapijom.

Nakon doziranja može nastati paradoksalni bronhospazam koji je odmah praćen pojačanim piskanjem pri disanju i nedostatkom zraka. Paradoksalni bronhospazam odgovara na brzodjelujući bronhodilatator i mora se odmah liječiti. Potrebno je odmah prekinuti primjenu Airexar Spiromaxa, pregledati bolesnika i, po potrebi, uvesti zamjensku terapiju.

Zbog komponente flutikazonpropionata, u nekih bolesnika mogu nastati promuklost i kandidijaza (soor) usta i grla, a rijetko i jednaka. I promuklost i incidencija kandidijaze usta i grla mogu se smanjiti tako da se nakon primjene lijeka usta isperu vodom i ta voda ispljune i/ili da se operu zubi. Simptomatska kandidijaza usta i grla može se liječiti topikalnim antimikoticima dok se istodobno može nastaviti terapija Airexar Spiromaxom.

Pedijatrijska populacija

Airexar Spiromax nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2). Mogući sistemski učinci u tim dobnim skupinama uključuju Cushingov sindrom, kušingoidni izgled, supresiju nadbubrežnih žlijezda i usporen rast u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4). Djeca također mogu imati anksioznost, poremećaje spavanja i promjene u ponašanju, uključujući hiperaktivnost i razdražljivost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju Airexar Spiromaxom; međutim, podaci o predoziranju objema djelatnim tvarima navedeni su niže:

Salmeterol

Znakovi i simptomi predoziranja salmeterolom su omaglica, povećanje sistoličkog krvnog tlaka, tremor, glavobolja i tahikardija. Ako se terapija Airexar Spiromaxom mora obustaviti zbog predoziranja komponentom β agonista u ovom lijeku, potrebno je razmotriti davanje odgovarajuće zamjenske steroidne terapije. Uz to, može nastati hipokalijemija pa je stoga potrebno pratiti razine kalija u serumu. Potrebno je razmotriti nadoknadu kalija.

Flutikazonpropionat

Akutno: Akutna inhalacija doza flutikazonpropionata koje su veće od preporučenih može dovesti do privremene supresije funkcije nadbubrežnih žlijezda. To ne zahtijeva hitno djelovanje jer se funkcija nadbubrežnih žlijezda oporavi za nekoliko dana, kako je potvrđeno mjerenjima kortizola u plazmi.

Kronično predoziranje: Potrebno je pratiti adrenalnu rezervu i može biti nužno liječenje sistemskim kortikosteroidima. Nakon stabilizacije, liječenje treba nastaviti inhalacijskim kortikosteroidom u preporučenoj dozi. Vidjeti dio 4.4: „Funkcija nadbubrežnih žlijezda“.

U slučajevima i akutnog i kroničnog predoziranja flutikazonpropionatom potrebno je nastaviti terapiju Airexar Spiromaxom u prikladnoj dozi za kontrolu simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antikolinergicima, ATK oznaka: R03AK06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Airexar Spiromax sadrži salmeterol i flutikazonpropionat, koji imaju drugačije načine djelovanja. Mehanizmi djelovanja te dvije djelatne tvari opisani su niže.

Salmeterol:

Salmeterol je selektivni dugodjelujući (12 sati) agonist β_2 adrenoceptora s dugim postraničnim lancem kojim se veže za egzo-mjesto na receptoru.

Salmeterol izaziva dugotrajniju bronhodilataciju, koja traje najmanje 12 sati, nego preporučene doze uobičajenih kratkodjelujućih β_2 agonista.

Flutikazonpropionat:

Flutikazonpropionat koji se daje inhalacijom u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje unutar pluća, što dovodi do smanjenja simptoma i egzacerbacija astme, uz manje nuspojave nego kad se kortikosteroidi primjenjuju sistemski.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Niže opisana ispitivanja (GOAL, TORCH i SMART) provedena su s ovom istom fiksnom kombinacijom salmeterolsinafoata i flutikazonpropionata, ali su ispitivala prethodno odobren lijek; opisana ispitivanja nisu bila provedena s Airexar Spiromaxom.

Salmeterol/Flutikazonpropionat – klinička ispitivanja astme

Ispitivanje u trajanju od dvanaest mjeseci pod nazivom Uspostavljanje optimalne kontrole astme (engl. *Gaining Optimal Asthma Control* - GOAL) u 3416 odraslih i adolescentnih bolesnika s perzistentnom

astmom u usporedilo je sigurnost i djelotvornost salmeterola/flutikazonpropionata naspram samo inhalacijskog kortikosteroida (flutikazonpropionata) kako bi se utvrdilo mogu li se ostvariti ciljevi liječenja astme. Svakih 12 tjedana primjenjivalo se sve veće doze u liječenju dok se nije uspostavila ****potpuna kontrola** ili postigla najviša doza ispitivanog lijeka. Ispitivanje GOAL pokazalo je da je kontrolu astme postiglo više bolesnika liječenih salmeterolom/flutikazonpropionatom nego bolesnika liječenih samo inhalacijskim kortikosteroidom i ta je kontrola bila uspostavljena pri nižoj dozi kortikosteroida.

***Dobro kontrolirana** astma postigla se brže sa salmeterolom/flutikazonpropionatom nego samo inhalacijskim kortikosteroidom. Liječenje do postizanja prvog individualnog **dobro kontroliranog** tjedna u 50% ispitanika trajalo je 16 dana u skupini koja je primala salmeterol/flutikazonpropionat u usporedbi s 37 dana u skupini koja je primala inhalacijski kortikosteroid. U podskupini ispitanika s astmom koji nikad prije nisu bili liječeni inhalacijskim kortikosteroidom, vrijeme do individualnog **dobro kontroliranog** tjedna iznosilo je 16 dana u skupini koja je primala liječenje salmeterolom/flutikazonpropionatom u usporedbi s 23 dana kod liječenja inhalacijskim kortikosteroidom.

Ukupni rezultati ispitivanja pokazali su sljedeće:

Postotak bolesnika koji su postigli *dobru kontrolu (DK) i **potpunu kontrolu (PK) astme tijekom 12 mjeseci				
Liječenje prije ispitivanja	Salmeterol/FP		FP	
	DK	PK	DK	PK
Bez inhalacijskog kortikosteroida (samo SABA – engl. <i>Short Acting Beta Agonist</i>)	78%	50%	70%	40%
Niska doza inhalacijskog kortikosteroida (≤ 500 mikrograma BDP-a (beklometazon dipropionat) ili ekvivalenta/dan)	75%	44%	60%	28%
Srednja doza inhalacijskog kortikosteroida (> 500 do 1000 mikrograma BDP-a ili ekvivalenta/dan)	62%	29%	47%	16%
Objedinjeni rezultati sve 3 razine liječenja	71%	41%	59%	28%

***Dobro kontrolirana** astma - manje od ili jednako 2 dana s skorom simptoma većim od 1 (skor simptoma koji iznosi 1 bio je definiran kao 'simptomi tijekom jednog kratkog razdoblja tijekom dana'), primjena SABA-a manje od ili jednako 2 dana i u manje od ili jednako 4 navrata/tjedan, više od ili jednako 80% predviđenog jutarnjeg vršnog ekspiracijskog protoka, bez buđenja tijekom noći, bez egzacerbacija i bez nuspojava koje bi iziskivale promjenu terapije

****Potpuna kontrola** astme - bez simptoma, bez primjene SABA-e, više od ili jednako 80% predviđenog jutarnjeg vršnog ekspiracijskog protoka, bez buđenja tijekom noći, bez egzacerbacija i bez nuspojava koje bi iziskivale promjenu terapije

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da se salmeterol/flutikazonpropionat u dozi od 50/100 mikrograma dvaput dnevno može razmatrati kao početna terapija održavanja u bolesnika s umjerenom perzistentnom astmom u kojih se brza kontrola astme smatra neophodnom (vidjeti dio 4.2).

Dvostruko slijepim, randomiziranim ispitivanjem u usporednim skupinama u 318 bolesnika s perzistentnom astmom u dobi od ≥ 18 godina procijenjivala se sigurnost i podnošljivost primjene dvije inhalacije dvaput dnevno (dvostruka doza) salmeterola/flutikazonpropionata tijekom dva tjedna. Ispitivanje je pokazalo da je udvostručavanje broja inhalacija za svaku pojedinu jačinu salmeterola/flutikazonpropionata tijekom najviše 14 dana rezultiralo malim povećanjem nuspojava povezanih s β -agonistom (tremor - 1 bolesnik [1%] naspram 0, palpitacije - 6 [3%] naspram 1 [$<1\%$], mišićni grčevi - 6 [3%] naspram 1 [$<1\%$]) i sličnom incidencijom nuspojava povezanih s inhalacijskim kortikosteroidom (npr. oralna kandidijaza - 6 [6%] naspram 16 [8%], promuklost - 2 [2%] naspram 4 [2%]) u usporedbi s jednom inhalacijom dvaput dnevno. Malo povećanje nuspojava povezanih s β -agonistom treba uzeti u obzir ako liječnik razmatra udvostručavanje doze salmeterola/flutikazonpropionata u odraslih bolesnika kojima je potrebna dodatna kratkotrajna (do 14 dana) terapija inhalacijskim kortikosteroidom.

Klinička ispitivanja salmeterola/flutikazonpropionata u KOPB-u

TORCH je bilo ispitivanje u trajanju od 3 godine u kojem se procijenio učinak liječenja praškom inhalata salmeterola/flutikazonpropionata u dozi od 50/500 mikrograma dvaput dnevno, praškom inhalata salmeterola u dozi od 50 mikrograma dvaput dnevno, praškom inhalata flutikazonpropionata (FP) u dozi od 500 mikrograma dvaput dnevno ili placebo na smrtnost svih uzroka u bolesnika s KOPB-om. Bolesnici s KOPB-om i početnim (prije bronhodilatatora) FEV₁ <60% predviđene normale bili su randomizirani u terapijske skupine na dvostruko slijepi način. Tijekom ispitivanja, bolesnici su smjeli uzeti uobičajenu terapiju za KOPB izuzimajući druge inhalacijske kortikosteoride, dugodjelujuće bronhodilatatore i dugotrajne terapije sistemskim kortikosteroidima. Status s obzirom na preživljenje nakon 3 godine bio je utvrđen za sve bolesnike bez obzira na prestanak uzimanja ispitivanog lijeka. Primarni ishod bio je smanjenje smrtnosti svih uzroka nakon 3 godine za salmeterol/flutikazonpropionat naspram placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/ flutikazonpropionat 50/500 N = 1533
Smrtnost svih uzroka nakon 3 godine				
Broj smrti (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Omjer hazarda naspram placebo (CI) p-vrijednost	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Omjer hazarda flutikazonpropionata/ salmeterola 500/50 naspram komponenti (CI) p-vrijednost	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/P

1. P-vrijednost nije bila značajna nakon prilagodbe zbog 2 interim analize usporedbe primarne djelotvornosti iz log-rang analize stratificirane prema pušačkom statusu

Postojao je trend prema poboljšanom preživljenju ispitanika liječenih salmeterolom/flutikazonpropionatom u usporedbi s placebom tijekom 3 godine, međutim, to nije postiglo razinu statističke značajnosti od $p \leq 0,05$.

Postotak bolesnika koji su umrli unutar 3 godine od uzroka povezanih s KOPB-om iznosio je 6,0% za placebo, 6,1% za salmeterol, 6,9% za FP i 4,7% za salmeterol/flutikazonpropionat.

Srednja vrijednost broja umjerenih do teških egzacerbacija godišnje bila je značajno smanjena uz salmeterol/flutikazonpropionat (FP) u usporedbi s liječenjem salmeterolom, FP-om i placebom (srednja vrijednost stope u skupini liječenoj salmeterolom/flutikazonpropionatom bila je 0,85 u odnosu na 0,97 u skupini liječenoj salmeterolom, 0,93 u skupini liječenoj FP-om i 1,13 u skupini koja je primala placebo). To je odgovaralo smanjenju stope umjerenih do teških egzacerbacija od 25% (95% CI: 19% do 31%; $p < 0,001$) u usporedbi s placebom, 12% u usporedbi sa salmeterolom (95% CI: 5% do 19%, $p = 0,002$) i 9% u usporedbi s FP-om (95% CI: 1% do 16%, $p = 0,024$). Salmeterol i FP značajno su smanjili stope egzacerbacija u usporedbi s placebom za 15% (95% CI: 7% do 22%; $p < 0,001$) odnosno 18% (95% CI: 11% do 24%; $p < 0,001$).

Kvalitetu života povezanu sa zdravljem, mjerenu pomoću St Georgeovog upitnika o respiratornim tegobama (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire* - SGRQ), poboljšala su sva aktivna liječenja u usporedbi s placebom. Prosječno poboljšanje tijekom tri godine uzimanja salmeterola/flutikazonpropionata u usporedbi s placebom iznosilo je -3,1 jedinice (95% CI: -4,1 do -2,1; $p < 0,001$), i u usporedbi sa salmeterolom iznosilo je -2,2 jedinice ($p < 0,001$), a u usporedbi s FP-om iznosilo je -1,2 jedinica ($p = 0,017$). Sniženje za 4 jedinice smatra se klinički značajnim.

Procijenjena trogodišnja vjerojatnost razvoja pneumonije koja se prijavljivala kao štetni događaj iznosila je 12,3% za placebo, 13,3% za salmeterol, 18,3% za FP i 19,6% za salmeterol/flutikazonpropionat (omjer

hazarda za flutikazonpropionat/salmeterol naspram placeba: 1,64, 95% CI: 1,33 do 2,01, $p < 0,001$). Broj smrti povezanih s pneumonijom nije bio povećan; broj smrti za vrijeme liječenja koje su bile pripisane prvenstveno pneumoniji iznosio je 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP i 8 za salmeterol/flutikazonpropionat. Nije bilo značajne razlike u vjerojatnosti koštanog prijeloma (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP i 6,3% salmeterol/flutikazonpropionat; omjer hazarda za salmeterol/flutikazonpropionat *naspram* placeba: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72, $p = 0,248$).

Placebom kontrolirana klinička ispitivanja tijekom 6 i 12 mjeseci pokazala su da redovita primjena salmeterola/flutikazonpropionata u dozi od 50/500 mikrograma poboljšava funkciju pluća i smanjuje nedostatak zraka i uporabu lijekova za brzo ublažavanje simptoma.

Ispitivanja SCO40043 i SCO100250 bila su randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja na usporednim skupinama koja su ponovno usporedila učinak salmeterola/flutikazonpropionata u dozi od 50/250 mikrograma dvaput dnevno (doza koja nije odobrena za liječenje KOPB-a u Europskoj Uniji) sa salmeterolom u dozi od 50 mikrograma dvaput dnevno na godišnju stopu umjerenih/teških egzacerbacija u ispitanika s KOPB-om i FEV_1 manjim od 50% predviđenog te egzacerbacijama u anamnezi. Umjerene/teške egzacerbacije bile su definirane kao pogoršanje simptoma koje iziskuje liječenje peroralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju.

Ta su ispitivanja imala uvodno razdoblje od 4 tjedna tijekom kojeg su svi ispitanici na otvoreni način primali salmeterol/FP 50/250 radi standardizacije farmakoterapije KOPB-a i stabilizacije bolesti prije randomizacije na maskirani ispitivani lijek tijekom 52 tjedna. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupine koje su primale salmeterol/FP 50/250 (ukupni ITT $n = 776$) ili salmeterol (ukupni ITT $n = 778$). Prije uvodnog razdoblja, ispitanici su prekinuli primjenjivati prethodne lijekove za KOPB osim kratkodjelujućih bronhodilatatora. Istodobna primjena inhalacijskih dugodjelujućih β_2 agonista i antikolinergičkih lijekova, kombiniranih lijekova salbutamol/ipratropij bromid, peroralnih β_2 agonista i preparata teofilina nije bila dopuštena tijekom razdoblja liječenja. Peroralni kortikosteroidi i antibiotici bili su dopušteni za akutno liječenje egzacerbacija KOPB-a s posebnim smjernicama za primjenu. Ispitanici su primjenjivali salbutamol po potrebi tijekom cijelog trajanja tih ispitivanja.

Rezultati oba ispitivanja pokazali su da je liječenje salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 rezultiralo značajno nižom godišnjom stopom umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a u usporedbi sa salmeterolom (SCO40043: 1,06 odnosno 1,53 po ispitaniku po godini, omjer stopa 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 odnosno 1,59 po ispitaniku po godini, omjer stopa 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83, $p < 0,001$). Nalazi za sekundarne mjere djelotvornosti (vrijeme do prve umjerene/teške egzacerbacije, godišnja stopa egzacerbacija koja zahtijeva peroralne kortikosteroide i jutarnji (AM) FEV_1 prije doziranja) davali su značajnu prednost salmeterolu/flutikazonpropionatu u dozi od 50/250 mikrograma dvaput dnevno nad salmeterolom. Profili nuspojava bili su slični uz iznimku više incidencije pneumonija i poznatih lokalnih nuspojava (kandidijaze i disfonije) u skupini liječenoj salmeterolom/flutikazonpropionatom u dozi od 50/250 mikrograma dvaput dnevno u usporedbi sa salmeterolom. Događaji povezani s pneumonijom bili su zabilježeni u 55 (7%) ispitanika u skupini liječenoj salmeterolom/flutikazonpropionatom u dozi od 50/250 mikrograma dvaput dnevno i njih 25 (3%) u skupini liječenoj salmeterolom. Povećana incidencija zabilježenih pneumonija sa salmeterolom/flutikazonpropionatom u dozi od 50/250 mikrograma dvaput dnevno čini se veličinom slične zabilježenoj incidenciji nakon liječenja salmeterolom/flutikazonpropionatom u dozi od 50/500 mikrograma dvaput dnevno u ispitivanju TORCH.

Multicentrično kliničko istraživanje salmeterola kod astme (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial – SMART)

SMART je bilo multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje na usporednim skupinama u trajanju od 28 tjedana u Sjedinjenim Američkim Državama u kojem je randomizirano 13 176 bolesnika na salmeterol (50 mikrograma dvaput dnevno) i 13 179 bolesnika na placebo uz uobičajenu terapiju astme koju su bolesnici uzimali. Bolesnici su bili uključeni ako su bili u dobi ≥ 12 godina, s astmom i ako su trenutno uzimali lijek protiv astme (ali ne LABA – engl. *Long Acting Beta Agonist*). Zabilježena je početna primjena inhalacijskog kortikosteroida pri ulasku u ispitivanje, ali nije se

zahtijevala tijekom ispitivanja. Primarni ishod u ispitivanju SMART bio je kombinirani broj smrti povezanih s dišnim sustavom i životno ugrožavajući događaji povezani s dišnim sustavom.

Ključni nalazi u ispitivanju SMART: primarni ishod

Skupina bolesnika	Broj događaja primarnog ishoda/ broj bolesnika		Relativni rizik (95% intervali pouzdanosti)
	salmeterol	placebo	
Svi bolesnici	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Bolesnici koji uzimaju inhalacijske steroide	23/6127	19/6138	1,21 (0,66; 2,23)
Bolesnici koji ne uzimaju inhalacijske steroide	27/7049	17/7041	1,60 (0,87; 2,93)
Afroamerički bolesnici	20/2366	5/2319	4,10 (1,54; 10,90)

(Rizik koji je podebljano otisnut statistički je značajan na razini od 95%.)

Ključni nalazi u ispitivanju SMART prema primjeni inhalacijskog steroida na početku: sekundarni ishodi

	Broj događaja sekundarnog ishoda/ broj bolesnika		Relativni rizik (95% intervali pouzdanosti)
	salmeterol	placebo	
Smrti povezane s dišnim sustavom			
Bolesnici koji uzimaju inhalacijske steroide	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Bolesnici koji ne uzimaju inhalacijske steroide	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
Kombinirano smrt ili životno ugrožavajući događaj povezani s astmom			
Bolesnici koji uzimaju inhalacijske steroide	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
Bolesnici koji ne uzimaju inhalacijske steroide	21/7049	9/7041	2,39 (1,10; 5,22)
Smrt povezana s astmom			
Bolesnici koji uzimaju inhalacijske steroide	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Bolesnici koji ne uzimaju inhalacijske steroide	9/7049	0/7041	*

(* = nije se moglo izračunati jer u skupini koja je primala placebo nije bilo događaja. Rizik koji je podebljano otisnut statistički je značajan na razini od 95%. Sekundarni ishodi u gornjoj tablici postigli su statističku značajnost u cijeloj populaciji.) Sekundarni ishodi kombinirane smrti svih uzroka ili životno ugrožavajućeg događaja, smrt svih uzroka, ili hospitalizacija svih uzroka nisu postigli statističku značajnost u cijeloj populaciji.

Brzina vršnog inspiracijskog protoka kroz inhalator Spiromax

Randomizirano, otvoreno ukriženo (*engl.* cross-over) ispitivanje bilo je provedeno u djece i adolescenata s astmom (u dobi od 4 do 17 godina), odraslih s astmom (u dobi od 18 do 45 godina), odraslih s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) (starijih od 55 godina) i zdravih dobrovoljaca (u dobi od 18 do 45 godina) radi procjene brzine vršnog inspiratornog protoka (PIFR) i drugih povezanih inhalacijskih parametara nakon inhalacije iz inhalatora Spiromax (koji je sadržavao placebo) u usporedbi s inhalacijom iz multidoznog inhalatora sa suhim praškom već dostupnog na tržištu (koji je sadržavao placebo). U ovim je skupinama ispitanika bio procijenjen učinak optimalne poduke (tj. snažni udah prilikom inhalacije) na brzinu i volumen udara kod tehnike udisanja suhog praška iz inhalatora, zajedno s procjenom mogućih razlika u inhalacijskim rezultatima s obzirom na uporabljeni inhalator.

Podaci iz tog ispitivanja pokazali su da su, bez obzira na dob i težinu osnovne bolesti, djeca, adolescenti i odrasli s astmom, kao i bolesnici s KOPB-om, bili u stanju postići brzinu inspiratornog protoka kroz inhalator Spiromax koje su bile slične onima postignutima kroz tržišno dostupan multidozni inhalator sa

suhim praškom. Srednja vrijednost postignutog PIFR-a u bolesnika s astmom ili KOPB-om koji su bili optimalno podučeni (tj. snažni udah) iznosila je više od 60 l/min, što je brzina protoka pri kojoj se zna da oba ispitivana inhalatora ispostavljaju usporedive količine lijeka u pluća.

Svi su ispitanici s astmom ili KOPB-om postigli vrijednosti PIFR-a iznad 60 L/min nakon optimalne poduke. Važno je snažno udahnuti kako bi se osiguralo optimalno doziranje.

Minimalna brzina protoka potrebna za optimalnu dostavu lijekova u pluća kroz multidozni inhalator Spiromax sa suhim praškom iznosi više od 60L/min.

Kako bi se osiguralo da bolesnici postignu PIFR potreban da se dostavi potrebna doza, bolesnike treba podučiti uporabi inhalatora Spiromax uključujući uputu o potrebi snažnog udaha (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Airexar Spiromax se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost Airexar Spiromaxa u ove mlade populacije nisu ustanovljene. Niže prikazani podaci odnose se na nižu dozu fiksne kombinacije koja sadrži ove dvije djelatne tvari, dok Airexar Spiromax nije dostupan u toj dozi i jačini. Opisana ispitivanja bila su provedena s prethodno odobrenim lijekom koji je dostupan u tri različite doze; ta ispitivanja nisu bila provedena s Airexar Spiromaxom.

U ispitivanju u 158 djece u dobi od 6 do 16 godina sa simptomatskom astmom, kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata jednako je učinkovita s obzirom na kontrolu simptoma i plućnu funkciju kao i udvostručenje doze flutikazonpropionata. Ovo ispitivanje nije bilo osmišljeno da ispita učinak na egzacerbacije.

U 12-tjednom ispitivanju u djece u dobi od 4 do 11 godina [n=257] liječene salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/100 ili salmeterolom 50 mikrograma + flutikazonpropionatom 100 mikrograma dvaput dnevno, u obje je terapijske skupine nastupilo povećanje vršnog ekspiratornog protoka za 14%, kao i poboljšanje skora simptoma te primjene salbutamola za brzo ublažavanje simptoma. Nije bilo razlike između te dvije terapijske skupine. Nije bilo razlike u parametrima sigurnosti primjene između te dvije terapijske skupine.

U 12-tjednom ispitivanju u djece u dobi od 4 do 11 godina [n=203] randomizirane u usporedne skupine koja su imala perzistentnu astmu i simptome uz terapiju inhalacijskim kortikosteroidima, primarni je cilj bila sigurnost primjene. Djeca su primala salmeterol/flutikazonpropionat (50/100 mikrograma) ili samo flutikazonpropionat (100 mikrograma) dvaput na dan. Dvoje djece koje je primalo salmeterol/flutikazonpropionat i 5 djece koja su primala flutikazonpropionat povuklo se iz ispitivanja zbog pogoršanja astme. Nakon 12 tjedana, nijedno dijete ni u jednoj skupini nije imalo abnormalno nisko izlučivanje kortizola u 24-satnoj mokraći. Nije bilo drugih razlika u sigurnosnom profilu između terapijskih skupina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U farmakokinetičke svrhe, svaka će se komponenta razmatrati zasebno.

Salmeterol

Salmeterol djeluje lokalno u plućima pa stoga razine u plazmi nisu pokazatelj terapijskih učinaka. Osim toga, dostupni su samo ograničeni podaci o farmakokinetici salmeterola zato što je tehnički teško procijenjivati lijek u plazmi zbog niskih koncentracija u plazmi pri terapijskim dozama (približno 200 pikograma/ml ili manje) koje se postižu nakon doziranja udisanjem.

Flutikazonpropionat

Apsolutna bioraspoloživost jedne doze udahnutog flutikazonpropionata u zdravih ispitanika varira između približno 5% i 11% nominalne doze ovisno o tome kakav se inhalator uporabio. U bolesnika s astmom ili KOPB-om opažen je niži stupanj sistemske izloženosti udahnutom flutikazonpropionatu.

Apsorpcija

Sistemska apsorpcija odvija se uglavnom kroz pluća i isprva je brza, a zatim produljena. Preostala udahnuta doza flutikazonpropionata može biti progutana, no minimalno pridonosi sistemskoj izloženosti zbog male topljivosti u vodi i presistemskog metabolizma, što rezultira peroralnom raspoloživošću manjom od 1%. Sistemska izloženost linearno se povećava s povećanjem udahnute doze.

Distribucija

Raspoloživost flutikazonpropionata obilježena je visokim klirensom plazme (1150 ml/min), velikim volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (približno 300 l) i terminalnim poluvijekom od približno 8 sati. Vezanje za proteine plazme iznosi 91%.

Biotransformacija

Flutikazonpropionat vrlo se brzo uklanja iz sistemske cirkulacije. Glavni put je metabolizam do nedjelatnog metabolita karboksilne kiseline, putem enzima CYP3A4 citokroma P450. Drugi neutvrđeni metaboliti također se pronalaze u stolici.

Eliminacija

Bubrežni klirens flutikazonpropionata je zanemariv. Manje od 5% doze izluči se mokraćom, uglavnom u obliku metabolita. Glavni dio doze izluči se stolicom u obliku metabolita i nepromijenjenog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Airexar Spiromax **se** ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost Airexar Spiromaxa u ove mlade populacije nisu ustanovljene. Niže prikazani podaci odnose se na nižu dozu fiksne kombinacije koja sadrži ove dvije djelatne tvari, dok Airexar Spiromax nije dostupan u toj dozi i jačini.

U analizi populacijske farmakokinetike iz 9 kontroliranih kliničkih ispitivanja u 350 bolesnika s astmom u dobi od 4 do 77 godina (174 bolesnika u dobi od 4 do 11 godina) bila je opažena veća sistemska izloženost flutikazonpropionatu nakon liječenja praškom inhalata salmeterola/flutikazonpropionata 50/100 u usporedbi s praškom inhalata flutikazonpropionata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jedini razlog za zabrinutost oko sigurnosti primjene u ljudi proizašao iz ispitivanja zasebno primjenjivanih salmeterola i flutikazonpropionata na životinjama bili su učinci povezani s pretjeranim farmakološkim djelovanjima.

Reproduktivna ispitivanja na životinjama pokazala su da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, čini se da ti rezultati pokusa na životinjama nisu važni za ljude kojima se daju preporučene doze. Ispitivanja salmeterola na životinjama pokazala su embriofetalnu toksičnost samo pri visokim razinama izloženosti. Nakon istovremene primjene, povećana incidencija transpozicije umbilikalne arterije i nepotpune osifikacije okcipitalne kosti pronađena je u štakora pri dozama povezanim s poznatim abnormalnostima koje izazivaju glukokortikoidi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja folije: 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Poklopac nastavka za usta držati zatvorenim nakon uklanjanja omota od folije.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalator je bijeli, s poluprozirnim žutim poklopcem nastavka za usta. Dijelovi inhalatora koji dolaze u dodir s lijekom/sluznicama izrađeni su od akrilonitril butadien stirena (ABS), polietilena (PE) i polipropilena (PP). Jedan inhalator sadrži 60 doza i omotan je folijom.

Veličine pakiranja od 1 ili 3 inhalatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1123/001

EU/1/16/1123/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18 kolovoz 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Airexar Spiromax 50 mikrograma/500 mikrograma prašak inhalata
salmeterol/flutikazonpropionat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna odmjerenjena doza sadrži 50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 500 mikrograma flutikazonpropionata.

Jedna isporučena doza (doza iz nastavka za usta) sadrži 45 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 465 mikrograma flutikazonpropionata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Pogledajte uputu za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata

1 inhalator sadrži 60 doza.

3 inhalatora od kojih svaki sadrži 60 doza.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pažljivo pročitajte uputu o lijeku.

U dišne putove.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Koristiti prema uputama liječnika.

Prednja strana: Nije za primjenu u djece i adolescenata.

Bočna strana: Samo za primjenu u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

Nije za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Upotrijebiti unutar 3 mjeseca od otvaranja omota od folije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Poklopac nastavka za usta držati zatvorenim nakon uklanjanja omota od folije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1123/001
EU/1/16/1123/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Airexar Spiromax 50 µg/500 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

FOLIJA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Airexar Spiromax 50 mikrograma/500 mikrograma prašak inhalata

salmeterol/flutikazonpropionat

U dišne putove

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Sadrži 1 inhalator

6. DRUGO

Poklopac nastavka za usta držati zatvorenim i uporabiti unutar 3 mjeseca nakon uklanjanja omota od folije.

Teva B.V.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

INHALATOR

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Airexar Spiromax 50 mikrograma /500 mikrograma
prašak inhalata

salmeterol/flutikazonpropionat

U dišne putove

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pažljivo pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

60 doza

6. DRUGO

Samo za odrasle.

Sadrži laktozu.

Početak:

Teva B.V.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Airexar Spiromax 50 mikrograma/500 mikrograma, prašak inhalata salmeterol/flutikazonpropionat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Airexar Spiromax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Airexar Spiromax
3. Kako primjenjivati Airexar Spiromax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Airexar Spiromax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Airexar Spiromax i za što se koristi

Airexar Spiromax sadrži dva lijeka, salmeterol i flutikazonpropionat:

- Salmeterol je dugodjelujući bronhodilatator. Bronhodilatatori pomažu da dišni putovi u plućima ostanu otvoreni. Tako zrak lakše ulazi i izlazi iz pluća. Učinci traju najmanje 12 sati.
- Flutikazonpropionat je kortikosteroid koji smanjuje otečenost i nadraženost u plućima.

Liječnik Vam je propisao ovaj lijek za liječenje:

- teške astme, gdje pomaže spriječiti napadaje nedostatka zraka i piskanja pri disanju, ili
- kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), da se smanji broj razbuktavanja simptoma.

Airexar Spiromax morate koristiti svaki dan prema uputama Vašeg liječnika. Tako ćete osigurati njegovo ispravno djelovanje u kontroli astme ili KOPB-a.

Airexar Spiromax pomaže u sprječavanju pojave nedostatka zraka i piskanja pri disanju. Međutim, Airexar Spiromax se ne smije koristiti za ublažavanje samog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju. Ako se to dogodi, trebate primijeniti inhalator s brzodjelujućim lijekom za ublažavanje simptoma, kao što je salbutamol. Uvijek sa sobom morate imati svoj inhalator s brzodjelujućim lijekom za ublažavanje simptoma.

Airexar Spiromax smije se primjenjivati samo za liječenje teške astme u odraslih u dobi od 18 godina i starijih te odraslih s KOPB-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Airexar Spiromax

Nemojte primjenjivati Airexar Spiromax:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na salmeterol, flutikazonpropionat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Airexar Spiromax ako imate:

- srčanu bolest, uključujući nepravilan ili ubrzan rad srca
- pretjerano aktivnu štitnjaču
- visok krvni tlak
- šećernu bolest (Airexar Spiromax može povišiti šećer u krvi)
- nizak kalij u krvi
- tuberkulozu (TBC) sada ili u prošlosti ili druge plućne infekcije.

Obratite se liječniku u slučaju zamućenog vida ili drugih poremećaja vida.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Airexar Spiromax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. To uključuje druge lijekove za astmu ili bilo koje lijekove koje ste nabavili bez recepta. Airexar Spiromax možda neće biti pogodno uzimati s nekim drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika, prije nego što počnete primjenjivati Airexar Spiromax, ako uzimate sljedeće lijekove:

- beta-blokatore (kao što su atenolol, propranolol i sotalol). Beta-blokatori se većinom primjenjuju zbog visokog krvnog tlaka ili srčanih bolesti poput angine.
- lijekove za liječenje infekcija (kao što su ritonavir, ketokonazol, itraconazol i eritromicin). Neki od tih lijekova mogu povećati količinu salmeterola ili flutikazonpropionata u Vašem tijelu. To može povišiti rizik od nuspojava kod primjene Airexar Spiromaxa, uključujući nepravilan rad srca, ili pogoršati nuspojave.
- kortikosteroide (kroz usta ili injekcijom). Nedavna primjena ovih lijekova može povećati rizik od utjecaja Airexar Spiromaxa na Vaše nadbubrežne žlijezde.
- diuretike, također poznate kao 'tablete za izmokravanje' koji se primjenjuju za liječenje visokog tlaka.
- druge bronhodilatatore (kao što je salbutamol).
- ksantinske lijekove, kao što su aminofilin i teofilin. Oni se često primjenjuju za liječenje astme.

Neki lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Airexar Spiromax te će možda Vaš liječnik željeti pomno pratiti Vaše stanje ukoliko uzimate te lijekove (uključujući lijekove za liječenje HIV infekcije: ritonavir, kobicistat).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li ovaj lijek prijeći u mačino mlijeko. Ako dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Airexar Spiromax utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Airexar Spiromax sadrži laktozu

Laktoza je vrsta šećera koja se nalazi u mlijeku. Laktoza sadrži male količine proteina mlijeka, koji mogu uzrokovati alergijske reakcije. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite ili ste alergični na laktozu, druge šećere ili mlijeko, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako primjenjivati Airexar Spiromax

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Primjenjujte svoj Airexar Spiromax svaki dan dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Nemojte uzeti više od preporučene doze. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
- Nemojte prestati uzimati Airexar Spiromax ili smanjiti dozu Airexar Spiromaxa a da o tome prvo niste razgovarali sa svojim liječnikom.
- Airexar Spiromax treba udahnuti u pluća kroz usta.

Preporučena doza je:

Teška astma u odraslih u dobi od 18 godina i starijih

Jedan udah dvaput na dan

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Jedan udah dvaput na dan

Ako primjenjujete Airexar Spiromax zbog astme, liječnik će htjeti redovito provjeravati Vaše simptome.

Liječnik će Vam pomoći u liječenju astme i prilagodit će dozu ovog lijeka na najnižu dozu kojom se kontrolira Vaša astma. Ako liječnik smatra da trebate nižu dozu od one koja je dostupna iz Airexar Spiromaxa, liječnik Vam može propisati drugi inhalator koji sadrži iste djelatne tvari kao i Airexar Spiromax ali nižu dozu kortikosteroida. Međutim, nemojte mijenjati broj udaha koji Vam je liječnik propisao a da o tome prvo niste razgovarali s liječnikom.

Ako Vam se astma ili disanje pogoršavaju, odmah obavijestite liječnika. Ako osjećate da je piskanje pri disanju jače, ako češće imate osjećaj stezanja u prsištu ili više koristite brzodjelujući lijek za ublažavanje simptoma, stanje Vaših pluća možda se pogoršava i mogli biste se ozbiljno razboljeti. Trebate nastaviti uzimati Airexar Spiromax, ali nemojte povećavati broj udaha. Odmah posjetite liječnika jer Vam možda treba dodatno liječenje.

Upute za primjenu

Poduka

Liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik trebaju Vas podučiti kako koristiti inhalator, uključujući i kako učinkovito uzimati dozu. To je važno uvježbati kako biste bili sigurni da primete dozu koja Vam je potrebna. Ako Vas nisu podučili, molimo Vas da se obratite liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego što prvi put primijenite svoj inhalator tako da Vam mogu pokazati kako ga ispravno koristiti.

Liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik također trebaju povremeno provjeriti kako koristite inhalator Spiromax kako bi bili sigurni da ga koristite na ispravan način i kako je propisano. Ako ne koristite Airexar Spiromax na ispravan način i/ili ne udišete dovoljno **snažno**, to može značiti da ne dobivate dovoljno lijeka u pluća. Ako ne dobivate dovoljno lijeka u pluća, neće Vam pomoći s astmom ili KOPB-om onako kako bi trebao.

Priprema Airexar Spiromaxa

Prije nego što ćete **prvi put** uporabiti Airexar Spiromax, trebate ga pripremiti za uporabu na sljedeći način:

- Provjerite pokazatelj doza da vidite ima li u inhalatoru 60 udaha.
- Na naljepnicu na inhalatoru zapišite datum kada ste otvorili folijsku vrećicu.
- Nije potrebno protresti inhalator prije uporabe.

Kako udahnuti kroz inhalator

1. **Držite inhalator** tako da poluprozirni poklopac nastavka za usta bude dolje. Nije potrebno protresti inhalator.



2. Odmaknite poklopac nastavka za usta tako što ćete ga zakretati prema dolje sve dok ne začujete glasni škljocaj. Sada je inhalator spreman za uporabu.



3. Polako izdahnite (onoliko koliko Vam je ugodno). Nemojte izdisati kroz inhalator.
4. Postavite nastavak za usta između zubiju. Nemojte zagristi u nastavak za usta. Obuhvatite usnama nastavak za usta. Pazite da ne zatvorite otvore za zrak. Udahnite kroz usta što dublje i što jače možete. Napominjemo da je važno da **snažno** udahnете.



5. Zadržite dah na 10 sekundi ili onoliko dugo koliko možete a da Vam je ugodno.
6. Izvadite inhalator iz usta. Možete osjetiti nekakav okus nakon udaha.
7. **Zatim polako izdahnite** (nemojte izdisati kroz inhalator). **Zatvorite poklopac nastavaka za usta.**



Nakon toga isperite usta vodom i ispljunite je i/ili operite zube. To može pomoći u sprječavanju nastanka soora u ustima (gljivična infekcija kandidom) i/ili promuklosti.

Nemojte pokušavati rastaviti inhalator, ukloniti ili uvrtnuti poklopac nastavka za usta. Poklopac nastavka za usta pričvršćen je za inhalator i ne smije se odvajati. Nemojte koristiti inhalator ako je oštećen ili ako se nastavak za usta odvojio od inhalatora. Nemojte otvarati i zatvarati nastavak za usta osim ako se ne spremate uporabiti inhalator.

Ako otvorite i zatvorite poklopac nastavka za usta bez udisanja, doza će sigurno ostati unutar inhalatora spremna za sljedeći udah. Nije moguće slučajno uzeti previše lijeka ili dvostruku dozu u jednom udahu.

Poklopac nastavka za usta uvijek držite zatvorenim osim kad se spremate uporabiti inhalator.

Čišćenje inhalatora

Održavajte inhalator suhim i čistim.

Po potrebi, možete obrisati nastavak za usta inhalatora nakon uporabe suhom krpicom ili ubrusom.

Kada početi koristiti novi Airexar Spiromax

- Pokazatelj doza na stražnjoj strani inhalatora pokazuje Vam koliko je doza (udaha) preostalo u inhalatoru, počevši od 60 udaha kad je pun.



- Pokazatelj doza pokazuje samo parni broj preostalih udaha.
- Za preostale udaha od broja 20 na niže do '8', '6', '4', '2' brojevi su prikazani crvenim znamenkama na bijeloj podlozi. Kad u prozorčiću brojevi postanu crveni, trebate posjetiti liječnika i dobiti novi inhalator.

Napomena:

- Iz nastavka za usta će se začuti škljocaj čak i kad je inhalator prazan. Ako otvorite i zatvorite poklopac nastavka za usta bez udisanja, pokazatelj doza će ipak to registrirati kao jedan udah.

Ako primijenite više Airexar Spiromaxa nego što ste trebali

Važno je koristiti inhalator prema uputama. Ako slučajno uzmete više doza nego što je preporučeno, obratite se liječniku ili ljekarniku. Možete opaziti da Vam srce radi brže nego obično i da drhtite. Također možete osjećati omaglicu, glavobolju, slabost mišića i bol u zglobovima.

Ako ste uzimali previše doza Airexar Spiromaxa tijekom duljeg razdoblja, obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet. To je zato što uzimanje previše Airexar Spiromaxa može smanjiti količinu steroidnih hormona koje stvaraju Vaše nadbubrežne žlijezde.

Ako ste zaboravili primijeniti Airexar Spiromax

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete primjenjivati Airexar Spiromax

Jako je važno da uzimate Airexar Spiromax svaki dan prema uputama. **Nastavite ga uzimati sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Nemojte prestati ili naglo smanjiti dozu Airexar Spiromaxa.** To bi Vam moglo pogoršati disanje.

Uz to, ako naglo prestanete uzimati Airexar Spiromax ili smanjite dozu Airexar Spiromaxa, to može (vrlo rijetko) prouzročiti probleme s nadbubrežnim žlijezdama (insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda), što ponekad uzrokuje nuspojave.

Te nuspojave mogu uključivati nešto od sljedećeg:

- bol u trbuhu
- umor i gubitak apetita, mučninu
- mučnina i proljev
- gubitak tjelesne težine

- glavobolju ili omamljenost
- niske razine šećera u krvi
- nizak krvni tlak i napadaje.

Kad Vam je tijelo pod stresom, kao kod vrućice, traume (kao što je nezgoda ili ozljeda), infekcije ili kirurškog zahvata, insuficijencija nadbubrežnih žlijezda može se pogoršati i možete razviti bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Da bi se spriječili ti simptomi, liječnik Vam može propisati dodatne kortikosteroide u obliku tablete (kao što je prednizon).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Da bi se smanjila vjerojatnost nuspojava, liječnik će Vam propisati najnižu dozu ove kombinacije za kontrolu astme ili KOPB-a.

Alergijske reakcije: možete opaziti naglo pogoršanje disanja neposredno nakon uzimanja Airexar Spiromaxa. Možete imati jako piskanje pri disanju, kašljati ili osjećati nedostatak zraka. Također možete opaziti svrbež, osip (koprivnjaču) i oticanje (obično lica, usana, jezika ili grla) ili možete iznenada osjetiti jako ubrzan rad srca ili nesvjesticu ili ošamućenost (što može dovesti do kolapsa i gubitka svijesti). **Ako primijetite neki od ovih učinaka ili ako se iznenada pojave nakon primjene Airexar Spiromaxa, prestanite primjenjivati Airexar Spiromax i odmah obavijestite liječnika.** Alergijske reakcije na Airexar Spiromax su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Druge su nuspojave navedene niže:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja – obično se poboljšava s nastavkom liječenja
- u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) zabilježen je povećan broj prehlada.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- soor (bolne, mliječno-žute, odignute naslage uzrokovane infekcijom kandidom) u ustima i grlu. Također bolan jezik, promukao glas i nadraženost grla. Može pomoći da svaki put nakon uzimanja doze odmah isperete usta vodom i ispljunete je i/ili da operete zube. Liječnik Vam može propisati antimikotik za liječenje soora.
- bolni, otečeni zglobovi i bol u mišićima
- mišićni grčevi.

Sljedeće nuspojave također su zabilježene u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB):

- upala pluća i bronhitis (plućna infekcija). Obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma dok uzimate Airexar Spiromax jer to mogu biti simptomi plućne infekcije: vrućica ili zimice; pojačano stvaranje sluzi, promjena boje sluzi; pojačan kašalj ili pojačane tegobe s disanjem.
- modrice i prijelomi
- upala sinusa (sinusitis, osjećaj pritiska i punoće u nosu, obrazima i iza očiju, ponekad s pulsirajućim bolom)
- sniženje količine kalija u krvi (možete imati neujednačene otkucaje srca, mišićnu slabost, grčeve).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povećanje količine šećera (glukoze) u krvi (hiperglikemija). Ako imate šećernu bolest, može biti potrebno češće praćenje šećera u krvi i moguće prilagodba Vaše uobičajene terapije za šećernu bolest.
- katarakta (zamućenje očne leće)

- jako ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- osjećaj drhtanja (tremor) i ubrzan ili neujednačeni otkucaji srca (palpitacije) – to je obično bezopasno i smanjuje se s nastavkom liječenja.
- bol u prsištu
- osjećaj zabrinutosti (iako se ovaj učinak javlja uglavnom u djece kad im se propisuje ova kombinacija lijekova premda u nižoj dozi)
- poremećaj spavanja
- alergijski kožni osip.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- **tegobe s disanjem ili piskanje pri disanju koje se pogorša neposredno nakon uzimanja Airexar Spiromaxa.** Ako se to dogodi, **prestanite koristiti svoj Airexar Spiromax inhalator.** Uzmite inhalator s brzodjelujućim lijekom za ublažavanje simptoma kako bi Vam pomogao s disanjem i **odmah obavijestite liječnika.**
- Airexar Spiromax može utjecati na normalno stvaranje steroidnih hormona u tijelu, osobito ako ste uzimali visoke doze tijekom duljih razdoblja. Ti učinci uključuju:
 - usporen rast u djece i adolescenata
 - smanjenje gustoće kostiju
 - glaukom
 - povećanje tjelesne težine
 - zaobljeno lice (poput punog mjeseca) (Cushingov sindrom)

Liječnik će Vas redovito pregledavati zbog moguće pojave ovih nuspojava i paziti da uzimate najnižu dozu ove kombinacije lijekova za kontrolu Vaše astme.

- promjene u ponašanju, kao što je neobično pojačana aktivnost ili razdražljivost (iako se ovi učinci uglavnom javljaju u djece kad im se propisuje ova kombinacija lijekova premda u nižoj dozi)
- neujednačeni otkucaji ili nepravilni otkucaji srca ili dodatni otkucaji srca (aritmija). Obavijestite liječnika, ali nemojte prestati uzimati Airexar Spiromax osim ako Vam liječnik ne kaže da prestanete.
- gljivična infekcija jednjaka, što može uzrokovati tegobe s gutanjem

Nepoznata učestalost, ali također mogu nastati:

- depresija ili agresivnost (iako će ovi učinci vjerojatnije nastati u djece kad im se propisuje ova kombinacija lijekova premda u nižoj dozi)
- zamućen vid

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Airexar Spiromax

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici inhalatora iza oznake „Rok valjanosti” i „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Poklopac **nastavka za usta držati zatvorenim nakon uklanjanja omota od folije.**
- **Upotrijebiti unutar 3 mjeseca od uklanjanja omota od folije.** Na naljepnicu na inhalatoru zapišite datum otvaranja vrećice od folije.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Airexar Spiromax sadrži

- Djelatne tvari su salmeterol i flutikazonpropionat. Jedna odmjerena doza sadrži 50 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 500 mikrograma flutikazonpropionata. Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) sadrži 45 mikrograma salmeterola (u obliku salmeterolksinafoata) i 465 mikrograma flutikazonpropionata.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat (vidjeti dio 2 pod „Airexar Spiromax sadrži laktozu”).

Kako Airexar Spiromax izgleda i sadržaj pakiranja

Airexar Spiromax je prašak inhalata.

Jedan Airexar Spiromax inhalator sadrži 60 udaha i ima bijelo tijelo s poluprozirnim žutim poklopcem nastavka za usta.

Pakiranja od 1 i 3 inhalatora. Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska

Proizvođač

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

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

(Samo za Poljsku) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютисълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH

Tel: +49 731 402 08

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”

Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +353 51 321 740

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 800 0228 400

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

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

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

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

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>