

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aerivio Spiromax 50 mikrogramm/500 mikrogramm inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden kimért adag 50 mikrogramm szalmeterolt (szalmeterol-xinafoát formájában) és 500 mikrogramm flutikazon-propionátot tartalmaz.

Minden kiáramló (a szájfeltétet elhagyó) adag 45 mikrogramm szalmeterolt (szalmeterol-xinafoát formájában) és 465 mikrogramm flutikazon-propionátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Minden adag körülbelül 10 milligramm laktózt tartalmaz (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Inhalációs por.

Fehér por.

Fehér inhalátor, a szájfeltéten félig átlátszó sárga kupakkal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aerivio Spiromax alkalmazása kizárólag 18 éves és annál idősebb felnőttek számára javallott.

Asthma

Az Aerivio Spiromax súlyos asthmában szenvedő betegek rendszeres kezelésére javallott, ha kombinációs készítmény (inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatású β_2 -agonista) alkalmazására van szükség:

- a beteg nem kezelhető megfelelően kisebb hatáserősségű, kortikoszteroidot tartalmazó kombinációs készítménnyel,
- vagy
- a beteget már megfelelően kezelték hosszú hatású β_2 -agonistával és nagy dózisu inhalációs kortikoszteroiddal.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

Az Aerivio Spiromax COPD-ben szenvedő olyan betegek tüneti kezelésére javallott, akiknél a FEV₁ a várható normál értéknek kevesebb mint 60%-a (bronchodilatátor alkalmazása előtt), illetve akiknek az anamnézisben ismételt exacerbatiók szerepelnek, és akiknek a rendszeres bronchodilatátor-kezelés ellenére jelentős tüneteik vannak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aerivio Spiromax kizárólag 18 éves és annál idősebb felnőttek számára javallott.

Az Aerivio Spiromax alkalmazása 12 éves és annál fiatalabb gyermekek, valamint 13-17 éves serdülők számára nem javallott.

Adagolás

Az alkalmazás módja: inhalációs alkalmazás

A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy az Aerivio Spiromaxot az optimális hatás érdekében naponta kell alkalmazni, még akkor is, ha tünetmentes.

A kezelőorvosnak rendszeresen ellenőriznie kell a beteg állapotát, hogy az a hatásereőségű szalmeterol/flutikazon-propionát inhalátor, amit kap, továbbra is az optimális-e, és ezen csak orvosi utasításra változtasson. **Az adagot arra a legalacsonyabb dózissra kell beállítani, amellyel a tünetmentesség hatékonyan fenntartható.** Az Aerivio Spiromax 50/500 mikrogrammnál alacsonyabb hatásereőségben nincs forgalomban. Ha a beteget ennél alacsonyabb, az Aerivio Spiromax esetében nem elérhető hatásereőségre kell beállítani, másik fix dózissú szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációs készítményre kell váltani, amely alacsonyabb dózissú inhalációs kortikoszteroidot tartalmaz.

A betegeknek olyan hatásereőségű szalmeterol/flutikazon-propionát inhalátort kell adni, amely a betegségük súlyosságának megfelelő adagolásban tartalmazza a flutikazon-propionátot. Az Aerivio Spiromax alkalmazása kizárólag súlyos asthmában szenvedő betegek kezelésére megfelelő. Amennyiben egy adott beteg az ajánlott adagolási renden kívül eső adagokat igényel, β_2 -agonista és/vagy kortikoszteroidok megfelelő adagját kell rendelni.

Javasolt adagok:

Asthma

18 éves és annál idősebb felnőttek.

Egy 50 mikrogramm szalmeterolt és 500 mikrogramm flutikazon-propionátot tartalmazó adag belégzése, naponta kétszer.

Az asthmás tünetek megszűnésekor a kezelést felül kell vizsgálni, és meg kell fontolni, hogy az adagolás csökkenthető-e, és a beteg átállítható-e másik, fix dózissú szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációs készítményre, amely alacsonyabb dózissú inhalációs kortikoszteroidot tartalmaz, majd végül önmagában adott inhalációs kortikoszteroidra. A dóziscsökkentés során fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése.

Egy vagy két súlyossági kritérium hiánya esetén kezdeti fenntartó kezelésként adva nem volt egyértelműen előnyösebb, mint az önmagában alkalmazott inhalációs flutikazon-propionát. Általánosságban a legtöbb beteg számára az első vonalbeli kezelés az inhalációs kortikoszteroid marad.

Az Aerivio Spiromax kizárólag súlyos asthmában szenvedő betegek kezelésére javallott. Nem alkalmazható enyhe vagy közepesúlyos asthmában szenvedő betegek kezelésére, illetve súlyos asthmás betegek kezdeti kezelésére, kivéve, ha korábban már beigazolódott, hogy a betegnek hosszú hatású β_2 -agonistával együtt adagolt ilyen magas dózissú kortikoszteroidra van szüksége.

Az Aerivio Spiromax nem alkalmazható az asthma kezelésére, ha első ízben van szükség szalmeterol és flutikazon-propionát fix dózissú kombinációjára. A beteg kezelését alacsonyabb dózissú kortikoszteroidot tartalmazó fix dózissú kombinációval kell elkezdni, majd a kortikoszteroid adagját az asthmás tünetek megszűnéséig kell emelni. Az asthmás tünetek megszűnése után a beteg állapotát rendszeresen ellenőrizni kell, és az inhalációs kortikoszteroid adagját a tünetmentesség fenntartása mellett csökkenteni kell.

Súlyos asthmás betegeknél, mielőtt bármilyen fix dózissú kombináció alkalmazására sor kerülne, ajánlott meghatározni az inhalációs kortikoszteroid megfelelő adagolását.

Gyermekek és serdülők

Az Aerivio Spiromax alkalmazása sem 12 éves és annál fiatalabb gyermekek, sem 13-17 éves serdülők számára nem javasolt. Az Aerivio Spiromax biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

COPD

Egy adag 50 mikrogramm szalmeterol és 500 mikrogramm flutikazon-propionát belégzése naponta kétszer.

Különleges betegcsoportok

Időskorú vagy károsodott veseműködésű betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása.

Károsodott májműködésű betegeknél az Aerivio Spiromax alkalmazását illetően nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja/Használati utasítás

A Spiromax eszköz egy légzésvezérelt, a belégzési áramlás által működtetett inhalátor, ami azt jelenti, hogy a hatóanyagok a szájfeltéten keresztül történő belégzéskor jutnak a beteg légutaiba. A súlyos asthmás és COPD-s betegek képesnek bizonyultak arra, hogy a Spiromax eszközön keresztül végzett erőltetett belégzéssel az előírt terápiás adag tüdőbe történő juttatásához elegendő belégzési áramlási sebességet generáljanak (lásd még 5.1 pont – utolsó öt bekezdés).

Előírt betanítás

Az Aerivio Spiromax helyes használat esetén biztosít hatékony kezelést. Ennek érdekében a betegnek el kell mondani, hogy figyelmesen olvassa el a betegtájékoztatót, és kövesse az abban részletezett használati utasításokat. A készítményt felíró orvosnak meg kell tanítania a beteget az Aerivio Spiromax használatára. Az oktatás célja, hogy a beteg megértse az inhalátor helyes használatát, és azt, hogy az igényelt adag bejuttatásához inhalációkor erőltetett belégzést kell végezni. Fontos, hogy az inhalálást az optimális adagolás biztosítása érdekében erőteljesen kell végezni.

Az Aerivio Spiromax használata az alább részletezett három egyszerű lépésből – nyitás, légzés és zárás – áll.

Nyitás: Vegye kézbe a Spiromaxot a szájfeltét kupakjával lefelé, majd a kupakot lehajtva nyissa ki teljesen a szájfeltétet, amíg egy kattánás nem hallható.

Légzés: Végezzen egy nyugodt (kényelmes) kilégzést. A levegőt ne az inhalátoron keresztül fújja ki! Vegye a fogai közé a szájfeltétet úgy, hogy az ajkak a szájfeltétre záruljanak, de ne harapjon rá az inhalátor szájfeltétéjére. Végezzen a szájfeltéten keresztül egy **erőltetett** és mély belégzést. Vegye ki a Spiromax eszközt a szájából, és tartsa vissza a lélegzetét 10 másodpercig vagy amíg Önnek kényelmes.

Zárás: Végezzen egy nyugodt kilégzést, majd zárja vissza a szájfeltétre a kupakját.

A beteg soha ne zárja el a szellőzőnyílásokat, és a „Légzés” lépésre való felkészülés során ne a Spiromax eszközön keresztül lélegezzen ki. Az inhalátort használat előtt nem kell felrázni.

A beteg figyelmét arra is fel kell hívni, hogy inhaláció után vízzel öblítse ki a száját, és köpje ki a vizet, és/vagy mosson fogat (lásd 4.4 pont).

Előfordulhat, hogy a készítményben segédanyagként előforduló laktóznak az íze érezhető az Aerivio Spiromax használata közben.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Asthma

Az Aerivio Spiromax kizárólag súlyos asthmás betegeknél alkalmazható. Nem alkalmazható akut asthmás tünetek kezelésére! Ilyenkor gyors és rövid hatású bronchodilatátorra van szükség. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az akut asthmás roham oldására alkalmas inhalátorukat mindig tartsák maguknál.

Nem szabad elkezdeni az Aerivio Spiromax alkalmazását exacerbatio, jelentős állapotromlás vagy az asthma akut súlyosbodása esetén.

Az Aerivio Spiromax-kezelés alatt előfordulhatnak az asthmával összefüggő súlyos nemkívánatos események és exacerbatiók. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asthmás tüneteik nem javulnak vagy rosszabbodnak az Aerivio Spiromax-kezelés megkezdése után.

A rohamoldó gyógyszerek (rövid hatású bronchodilatátorok) iránti igény fokozódása vagy a rájuk adott válasz csökkenése a tünetmentes betegek asthmájának visszatérését jelzi. Ilyenkor a beteg állapotának orvosi felülvizsgálata szükséges.

A tünetmentes betegek asthmájának hirtelen visszatérése és progresszív romlása potenciálisan életet veszélyeztető állapot, és azonnali orvosi beavatkozást igényel. Mérlegelni kell a kortikoszteroid adagjának emelését.

Miután sikerült az asthma tünetmentessé tétele, mérlegelni kell az inhalációs kortikoszteroid adagjának fokozatos csökkentését, és így a beteg átállítását másik fix dózisú szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációs készítményre, amely alacsonyabb dózisú inhalációs kortikoszteroidot tartalmaz. A dóziscsökkentés során fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése. A legalacsonyabb dózisú inhalációs kortikoszteroidot kell alkalmazni.

COPD

Exacerbatiókat mutató COPD esetén jellemzően szisztémás kortikoszteroid-kezelés javallott, ezért a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak orvoshoz, ha az Aerivio Spiromax-kezelés mellett tüneteik romlanak.

A kezelés leállítása

Asthmás betegeknél az exacerbatiók veszélye miatt az Aerivio Spiromax-kezelést nem szabad hirtelen abbahagyni. A gyógyszerelést orvosi ellenőrzés mellett kell csökkenteni. COPD-ben szenvedő betegeknél a kezelés leállítása tüneti dekompenzációval is járhat, és orvosi ellenőrzést igényel.

Elővigyázatosság egyes betegségek esetén

Az Aerivio Spiromax óvatosan alkalmazandó aktív vagy látens pulmonalis tuberculosisban, illetve gombás, vírusos vagy egyéb légúti fertőzésben szenvedő betegeknél. Szükség esetén azonnal meg kell kezdeni a megfelelő kezelést.

Az Aerivio Spiromax ritkán arrhythmákat okozhat, például előfordulhat supraventricularis tachycardia, extrasystolék és pitvarfibrillatio, továbbá magas terápiás adagok mellett a szérumszint enyhe és átmeneti csökkenése. Az Aerivio Spiromax óvatosan alkalmazandó súlyos cardiovascularis betegségben vagy ritmuszavarok esetén, továbbá diabetes mellitusban, thyreotoxicosisban vagy kezeletlen hypokalaemiában szenvedő betegeknél, valamint azoknál, akik hajlamosak az alacsony szérumszintre.

Nagyon ritkán jelentették a vércukorszint emelkedését (lásd 4.8 pont), amit figyelembe kell venni olyan betegek kezelésekor, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus szerepel.

Paradox bronchospasmus

Az adagolást követően paradox bronchospasmus fordulhat elő azonnal fokozódó sípoló légzéssel és légszomjjal. A paradox bronchospasmus reagál gyors hatású bronchodilatátorra, és a kezelését haladéktalanul meg kell kezdeni. Az Aerivio Spiromax alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és szükség esetén egyéb terápiát kell indítani.

Béta-2-adrenoreceptor-agonisták

A β_2 -agonista-kezelés farmakológiai hatásai, például a tremor, a palpitatio és a fejfájás észlelhetőek, de ezek rendszerint átmenetiek, és a rendszeres alkalmazás során csökkennek.

Szisztémás hatások

Szisztémás hatások bármilyen inhalációs kortikoszteroid adásakor előfordulhatnak, különösen nagy adagok tartós alkalmazásakor. Ezen hatások előfordulási valószínűsége sokkal kisebb inhalációs kezelés esetén, mint *per os* alkalmazott kortikoszteroidok esetében. A lehetséges szisztémás hatások: Cushing-szindróma, cushingoid jelleg, mellékvese-szuppresszió, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése, cataracta, glaucoma és ritkábban különböző pszichológiai vagy viselkedési hatások, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, az alvászavarokat, a szorongást, a depressziót és az agressziót (különösen gyermekeknél) (az inhalációs kortikoszteroidok szisztémás hatásait gyermekeknél és serdülőknél lásd alább a „Gyermekek és serdülők” alfejezetben). **Ezért fontos, hogy a beteg állapotát rendszeresen ellenőrizzék, és az inhalációs kortikoszteroid adagját a tünetmentességet hatékonyan fenntartó legalacsonyabb szintre csökkentsék.**

Látászavar

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be. Amennyiben a beteg olyan tünetekkel jelentkezik, mint például a homályos látás vagy egyéb látászavarok, fontolóra kell venni a beteg szemész szakorvoshoz történő utalását a lehetséges okok kivizsgálása céljából, amelyek között szerepelhet a szürkehályog, a glaukóma vagy olyan ritka betegségek, mint a centrális serosus chorioretinopathia (CSCR), amelyeket a szisztémás és helyi kortikoszteroid alkalmazása után jelentettek.

Mellékvese-működés

A betegek tartós kezelése inhalációs kortikoszteroidok nagy adagjaival mellékvese-szuppressziót és akut adrenalis krízist okozhat. Nagyon ritkán 500 és 1000 mikrogramm közötti flutikazon-propionát adagok esetén is észleltek mellékvese-szuppressziót és akut adrenalis krízist. Potenciálisan akut adrenalis krízist válthatnak ki a traumák, a műtétek, a fertőzések vagy a gyors dóziscsökkentés. A tünetek jellemzően bizonytalanok, és a következők lehetnek: anorexia, hasi fájdalom, testtömegcsökkenés, fáradtság, fejfájás, hányinger, hányás, hypotensio, csökkent tudatszint, hypoglykaemia és görcsrohamok. Stresszhelyzetekben és elektív műtéti beavatkozások esetén mérlegelni kell kiegészítő szisztémás kortikoszteroid adását.

Az inhalációs flutikazon-propionát-terápia előnye, hogy minimálisra csökkenti az orális szteroidigényt, azonban orális szteroidról való átállás esetén a mellékvese-kapacitás csökkenésének kockázata jó ideig fennáll. Ezért ezeket a betegeket különös gondossággal kell kezelni, és a mellékvesekéreg működését rendszeresen ellenőrizni kell. Azok a betegek, akik korábban sürgősségi jelleggel nagy dózisú kortikoszteroid-kezelésben részesültek, ugyancsak veszélyeztetve lehetnek. A reziduális károsodás lehetőségére mindig gondolni kell a valószínűleg stresszhatást kiváltó sürgősségi és elektív beavatkozási helyzetekben, és mérlegelni kell a megfelelő kortikoszteroid-kezelést. Elektív beavatkozás előtt a mellékvese-károsodás mértékétől függően esetenként szakorvos tanácsára is szükség lehet.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A ritonavir jelentősen megemeli a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját. Ezért egyidejű alkalmazásuk kerülendő, kivéve, ha annak potenciális előnye nagyobb, mint a szisztémás kortikoszteroid-mellékhatások kockázata. A szisztémás nemkívánatos hatások kockázata abban az esetben is fokozódik, ha a flutikazon-propionátot más, erős CYP3A-inhibitorral adják együtt (lásd 4.5 pont).

Szisztémás ketokonazol egyidejű alkalmazása jelentősen fokozza a szalmeterol szisztémás expozícióját. Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek szisztémás hatások (például a QTc-intervallum megnyúlása és palpitatio). Emiatt kerülendő az egyidejű alkalmazása ketokonazzal vagy más erős

CYP3A4-inhibitorokkal, kivéve, ha a kezelés előnye felülmúlja a szalmeterol-kezeléssel együtt járó szisztémás nemkívánatos hatások potenciálisan nagyobb kockázatát (lásd 4.5 pont).

Légúti fertőzések

A TORCH vizsgálatban a COPD-ben szenvedő és napi $2 \times 50/500$ mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációval kezelt betegeknél gyakrabban jelentettek alsó légúti fertőzéseket (különösen pneumóniát és bronchitist), mint a placebo csoportban. Ugyanígy gyakoribb volt az alsó légúti fertőzések előfordulása a szalmeterol/flutikazon-propionát kombináció mellett az SCO40043 és az SCO100250 vizsgálatokban is, amelyek egy alacsonyabb napi $2 \times 50/250$ mikrogrammos szalmeterol/flutikazon-propionát dózist (COPD-ben történő alkalmazásra nem engedélyezett dózis) hasonlították össze a napi 2×50 mikrogramm szalmeterollal (lásd 4.8 pont és 5.1 pont). Mindegyik vizsgálatban a pneumónia hasonló incidenciáját észlelték a szalmeterol/flutikazon-propionát kezelési csoportokban. A TORCH vizsgálatban az idősebb, az alacsonyabb testtömegindexű ($< 25 \text{ kg/m}^2$), valamint a nagyon súlyos állapotú ($\text{FEV}_1 < 30\%$ a várható értékhez képest) betegeknél volt a legnagyobb a pneumónia kialakulásának a kockázata, függetlenül a terápiától.

COPD-s betegeknél a kezelőorvosnak mindig gondolnia kell a pneumónia és más alsó légúti fertőzés kialakulásának lehetőségére, mivel ezeknek a fertőzéseknek és az exacerbációknak a tünetei gyakran átfedik egymást. Ha súlyos COPD-ben szenvedő betegnél pneumónia alakul ki, az Aerivio Spiromax-kezelést újra kell értékelni.

Pneumónia COPD-ben szenvedő betegeknél

Inhalációs kortikoszteroiddal kezelt COPD-s betegeknél a pneumónia, köztük a kórházi kezelést igénylő pneumónia gyakoribb előfordulását figyelték meg. Néhány bizonyíték szól amellett, hogy a magasabb szteroiddózis növeli a pneumónia kockázatát, ezt azonban nem sikerült az összes vizsgálatban meggyőzően igazolni.

Nincs meggyőző klinikai bizonyíték arra, hogy a különböző inhalációs kortikoszteroid-készítmények esetében a pneumónia kockázata eltérő lenne.

COPD-s betegeknél a kezelőorvosnak mindig gondolnia kell a pneumónia kialakulásának lehetőségére, mivel ezen fertőzések és a COPD exacerbációk tünetei gyakran átfedik egymást. Ha súlyos COPD-ben szenvedő betegnél pneumónia alakul ki, az Aerivio Spiromax-kezelést újra kell értékelni.

COPD-ben szenvedő betegeknél a pneumónia kockázati tényezőjének számít az aktuális dohányzás, az idősebb életkor, az alacsony testtömegindex (body mass index, BMI), valamint a súlyos COPD.

Etnikai csoportok

Egy nagy klinikai vizsgálat (Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) adatai arra utalnak, hogy afroamerikai betegeknél szalmeterol alkalmazásakor a placebohoz képest magasabb a légzéssel összefüggő súlyos események és halálozás kockázata (lásd 5.1 pont). Nem ismert, hogy ennek farmakogenetikai vagy más okai vannak-e. A fekete afrikai vagy afro-karibi származású betegek figyelmét tehát fel kell hívni arra, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asthmás tünetek nem javulnak vagy rosszabbodnak az Aerivio Spiromax alkalmazása közben.

Gyermekek és serdülők

Az Aerivio Spiromax alkalmazása gyermekek, valamint 18 évesnél fiatalabb serdülők számára nem javallott (lásd 4.2 pont). Figyelembe kell azonban venni, hogy a nagy (jellemzően ≥ 1000 mikrogramm/nap) dózisu flutikazon-propionáttal kezelt gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők fokozott kockázatnak lehetnek kitéve. Szisztémás hatások fordulhatnak elő, különösen nagy adagok tartós alkalmazásakor. A lehetséges szisztémás hatások: Cushing-szindróma, cushingoid jelleg, mellékvese-szuppresszió, akut adrenalis krízis, gyermekek és serdülők növekedésbeli elmaradása és ritkábban különböző pszichológiai vagy viselkedési hatások, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, az alvászavarokat, a szorongást, a depressziót vagy az agressziót. Mérlegelni kell a gyermek- vagy a serdülőkorú beteg gyermektüdőgyógyász szakorvoshoz történő irányítását. A tartósan inhalációs kortikoszteroiddal kezelt gyermekek testmagasságát javasolt

rendszeresen ellenőrizni. Az inhalációs kortikoszteroid adagját minden esetben a tünetmentességet hatékonyan fenntartó legalacsonyabb szintre kell beállítani.

Szájüregi fertőzések

A készítmény flutikazon-propionát összetevője miatt egyes betegeknél előfordulhat rekedtség, valamint a szájüreg vagy a garat, illetve ritkán a nyelöcső candidiasisa (szájpenész). Mind a rekedtség, mind a szájüreg vagy a garat candidiasisának előfordulása csökkenthető, ha a beteg a készítmény alkalmazása után vízzel kiöblíti a száját, és kiköpi a vizet, és/vagy fogat mos. A szájüreg vagy a garat tünetekkel járó candidiasisa lokális antifungális készítményekkel kezelhető, az Aerivio Spiromax-terápia folytatása mellett.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Súlyos laktóz-intoleranciában szenvedő betegek csak fokozott óvatossággal alkalmazhatják ezt a gyógyszert, és ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható. A segédanyagként alkalmazott laktóz kis mennyiségben tejfehérjéket tartalmazhat, amelyek allergiás reakciókat okozhatnak olyan betegeknél, akiknél a tejfehérjékkel szembeni súlyos túlérzékenység vagy allergia áll fenn.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A béta-adrenerg-blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják a szalmeterol hatását. Kerülni kell mind a nem szelektív, mind a szelektív β -blokkolókat, hacsak kényszerítő körülmények nem indokolják az alkalmazásukat. A β_2 -agonista-kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiát eredményezhet. Különös óvatosság ajánlott akut súlyos asthmában, mert ezt a hatást potencírozhatja a xantinszármazékokkal, szteroidokkal és diuretikumokkal végzett egyidejű kezelés.

Egyéb β -adrenerg gyógyszer egyidejű alkalmazása potenciálisan additív hatású lehet.

Szalmeterol

Erős CYP3A4-inhibitorok

Ketokonazol (400 mg *per os* naponta egyszer) és szalmeterol (50 mikrogramm inhalálva naponta kétszer) együttadása hét napon át 15 egészséges önkéntesnél jelentősen megnövelte a plazma szalmeterol-expozícióját (1,4-szeres C_{max} - és 15-szörös AUC-érték). Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek a szalmeterol egyéb szisztémás hatásai (például a QT_C -intervallum megnyúlása és palpitatio), mint az önmagában alkalmazott szalmeterol- vagy ketokonazol-kezelés esetében (lásd 4.4 pont).

Nem észleltek klinikailag jelentős, a vérnyomásra, a szívfrekvenciára, valamint a vér glükóz- és káliumszintjére gyakorolt hatást. Ketokonazol egyidejű alkalmazása nem növelte meg a szalmeterol eliminációs felezési idejét, és nem fokozta a szalmeterol felhalmozódását ismételt adagolás esetén.

Ketokonazol egyidejű alkalmazása kerülendő, hacsak a kezelés haszna nem múlja felül a szalmeterolkezelés szisztémás hatásainak lehetséges nagyobb kockázatát. Valószínűleg hasonló a kölcsönhatás kockázata más erős CYP3A4-inhibitorokkal (például itrakonazol, telitromicin, ritonavir) is.

Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok

Eritromicin (500 mg *per os* naponta háromszor) és szalmeterol (50 mikrogramm inhalálva naponta kétszer) együttadása hat napon át 15 egészséges önkéntesnél csekély, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben fokozta a szalmeterol expozícióját (1,4-szeres C_{max} - és 1,2-szeres AUC-érték). Az eritromicinnel történő egyidejű alkalmazása nem járt együtt súlyos mellékhatásokkal.

Flutikazon-propionát

Normál körülmények között inhalációs adagolás után a plazma flutikazon-propionát-koncentrációja alacsony, a bélben és a májban a citokróm P450 3A4 enzimen történő, nagymértékű first-pass metabolizmus és a magas szisztémás clearance miatt. Ezért nem valószínű, hogy a flutikazon-propionát klinikailag jelentős interakciókat okozna.

Egy egészséges önkénteseken intranasalisán alkalmazott flutikazon-propionáttal végzett gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatban kimutatták, hogy naponta kétszer 100 mg dózisban adott ritonavir (amely nagyon hatékony citokróm P450 3A4-inhibitor) többszázszorosára emelte a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját, ami a szérum kortizolkoncentrációjának jelentős csökkenéséhez vezetett. Az inhalációs flutikazon-propionáttal kapcsolatban nincsenek ilyen interakciós adatok, de a flutikazon-propionát plazmaszintjének jelentős emelkedése várható. Cushing-szindróma és mellékvese-szuppresszió esetenként előfordult. Ezen kombináció alkalmazását kerülni kell, kivéve, ha a kezelés előnye ellensúlyozza a szisztémás glükokortikoidok nemkívánatos hatásainak megnövekedett kockázatát.

Egy egészséges önkénteseken végzett kis létszámú vizsgálatban a kissé gyengébb CYP3A-inhibitor ketokonazol mellett 150%-kal emelkedett a flutikazon-propionát-expozíció egyszeri inhaláció után. Ennek eredményeként a plazma kortizolszintje nagyobb mértékben csökkent, mint az önmagában adott flutikazon-propionát hatására. Más erős CYP3A-inhibitorokkal, például itrakonazzal és közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal, például eritromicinnel történő egyidejű alkalmazás esetén ugyancsak várható a szisztémás flutikazon-propionát-expozíció és a szisztémás nemkívánatos hatások kockázatának emelkedése. Ilyen gyógyszerekkel kapcsolatban óvatosság szükséges, és a tartós alkalmazásukat lehetőleg kerülni kell.

Az egyidejű kezelés CYP3A inhibitorokkal, beleértve a kobicisztát tartalmú készítményeket, várhatóan fokozza a szisztémás mellékhatások kockázatát. Kerülni kell a kombinációt, kivéve, ha az előnyös hatás meghaladja a szisztémás kortikoszteroid mellékhatások fokozott kockázatát. Ebben az esetben a betegeket monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid mellékhatások.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szalmeterol és a flutikazon-propionát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy a szalmeterolnak és a flutikazon-propionátnak nincs malformatív vagy föto-/neonatalis toxikus hatása. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak a β_2 -adrenoreceptor-agonisták és glükokortikoszteroidok alkalmazása esetén (lásd 5.3 pont).

Az Aerivio Spiromax alkalmazása terhes nőknél csak akkor mérlegelhető, ha az anya számára várható előny meghaladja a bármilyen lehetséges magzati károsodás kockázatát.

Terhes nők kezelésére a flutikazon-propionátot a tünetmentesség megfelelő fenntartásához szükséges legkisebb hatékony adagban kell alkalmazni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szalmeterol és a flutikazon-propionát, illetve azok metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Vizsgálatok igazolták, hogy a szalmeterol és a flutikazon-propionát, valamint a metabolitjaik kiválasztódnak a szoptató patkányok anyatejébe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Aerivio Spiromax alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre. Mindazonáltal a szalmeterol vagy a flutikazon-propionát állatkísérletekben nem mutatott a termékenységre gyakorolt hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Aerivio Spiromax nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Aerivio Spiromax szalmeterolt és flutikazon-propionátot tartalmaz, az ezekre a hatóanyagokra jellemző típusú és súlyosságú mellékhatások várhatók. A két hatóanyag egyidejű alkalmazásakor egyéb nemkívánatos hatásokat nem észleltek.

A szalmeterol/flutikazon-propionát adásával kapcsolatos mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakorisági adatok klinikai vizsgálati adatokból származnak. A placebo csoportban észlelt incidenciát nem vették figyelembe.

| Szervrendszer | Mellékhatás | Gyakoriság |
|---|---|--|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Szájüregi és garatcandidiasis Pneumonia (COPD-s betegekben) Bronchitis Nyelőcső candidiasis | Gyakori Gyakori ^{1,3,5} Gyakori ^{1,3} Ritka |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Túlérzékenységi reakciók a következő megjelenési formákban: Túlérzékenységi bőrreakciók Angiooedema (főként facialis és oropharyngealis oedema) Légúti tünetek (dyspnoe) Légúti tünetek (bronchospasmus) Anaphylaxiás reakciók, köztük anaphylaxiás sokk | Nem gyakori Ritka Nem gyakori Ritka Ritka |
| Endokrin betegségek és tünetek | Cushing–szindróma, cushingoid jelleg, mellékvese-szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli elmaradása, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése | Ritka ⁴ |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Hypokalaemia Hyperglykaemia | Gyakori ³ Nem gyakori ⁴ |
| Pszichiátriai kórképek | Szorongás Alvászavarok Viselkedési változások, köztük pszichomotoros hiperaktivitás és irritabilitás (elsősorban gyermekeknél) Depresszió, agresszió (elsősorban gyermekeknél) | Nem gyakori Nem gyakori Ritka Nem ismert |

| Szervrendszer | Mellékhatás | Gyakoriság |
|---|--|---|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Fejfájás Tremor | Nagyon gyakori ¹ Nem gyakori |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | Cataracta Glaucoma Homályos látás (lásd még 4.4 pont) | Nem gyakori Ritka ⁴ Nem ismert |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Palpitatio Tachycardia Arrhythmiaák (köztük supraventricularis tachycardia és extrasystolék) Pitvarfibrillatio Angina pectoris | Nem gyakori Nem gyakori Ritka Nem gyakori Nem gyakori |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nasopharyngitis Garatirritáció Rekedtség/dysphonia Sinusitis Paradox bronchospasmus | Nagyon gyakori ^{2,3} Gyakori Gyakori Gyakori ^{1,3} Ritka ⁴ |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Véraláfutások | Gyakori ^{1,3} |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Izomgörcsök Traumás törések Arthralgia Myalgia | Gyakori Gyakori ^{1,3} Gyakori Gyakori |

1. Placebocsoportban gyakran jelentették
2. Placebocsoportban nagyon gyakran jelentették
3. 3 év alatt jelentették egy COPD-vizsgálatban
4. Lásd 4.4 pont
5. Lásd 5.1 pont

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A β_2 -agonista-kezelés farmakológiai hatásai, például a tremor, a palpitatio és a fejfájás észlelhetőek, de ezek rendszerint átmenetiek, és a rendszeres alkalmazás során csökkennek.

Az adagolást követően paradox bronchospasmus fordulhat elő, azonnal fokozódó sípoló légzéssel és légszomjjal. A paradox bronchospasmus reagál gyors hatású bronchodilatátorra, és a kezelést haladéktalanul meg kell kezdeni. Az Aerivio Spiromax alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és szükség esetén egyéb terápiát kell indítani.

A készítmény flutikazon-propionát összetevője miatt egyes betegeknél előfordulhat rekedtség, illetve a szájüreg, a garat vagy ritkán a nyelöcső candidiasisa (szájpenész). Mind a rekedtség, mind a szájüregi és garatcandidiasis előfordulása csökkenthető, ha a beteg a gyógyszer alkalmazása után vízzel kiöblíti a száját és kiköpi a vizet, és/vagy fogat mos. A tünetekkel járó candidiasis lokális antifungális készítményekkel kezelhető, az Aerivio Spiromax-terápia folytatása mellett.

Gyermekek és serdülők

Az Aerivio Spiromax alkalmazása gyermekek, valamint 18 évesnél fiatalabb serdülők számára nem javallott (lásd 4.2 pont). A lehetséges szisztémás hatások ezekben a korcsoportokban: Cushing-szindróma, cushingoid jelleg, mellékvese-szuppresszió, valamint gyermekek és serdülők növekedésbeli elmaradása (lásd 4.4 pont). Gyermekeknél szorongás, alvászavarok és viselkedési változások, köztük hiperaktivitás és irritabilitás is jelentkezhet.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Aerivio Spiromax túlادagolásáról nincsenek klinikai vizsgálati adatok, az egyes hatóanyagok túlادagolását illetően azonban a következő adatok állnak rendelkezésre:

Szalmeterol

A szalmeterol-túlادagolással együtt járó panaszok és tünetek a szédülés, a szisztolés vérnyomás emelkedése, a tremor, a fejfájás és a tachycardia. Ha az Aerivio Spiromax-kezelést a gyógyszer β -agonista komponensének túlادagolása miatt kell leállítani, gondolni kell a megfelelő szteroidpótlásra. Ezenkívül hypokalaemia fordulhat elő, ezért a szérum káliumszintet ellenőrizni kell. Mérlegelendő a káliumpótlás.

Flutikazon-propionát

Akut túlادagolás: Az ajánlottnál nagyobb flutikazon-propionát-adagok akut inhalációja a mellékvese-működés átmeneti szuppresszióját okozhatja. Ez nem igényel sürgősségi beavatkozást, mivel a mellékvese-működés néhány nap alatt rendeződik, ami a plazma kortizolszintjének meghatározásával igazolható.

Krónikus túlادagolás: A mellékvese-kapacitás monitorozása mellett esetlegesen szisztémás kortikoszteroid-kezelésre lehet szükség. Amint a beteg állapota stabilizálódik, a kezelést valamely inhalációs kortikoszteroid javallott adagjával kell folytatni. Lásd 4.4 pont: „Mellékvese-működés”.

A flutikazon-propionát akut, illetve krónikus túlادagolása esetén az Aerivio Spiromax-kezelést a tünetmentesség eléréséhez elegendő dózisban kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségek gyógyszerei; adrenerg szerek kombinációi kortikoszteroidokkal és egyéb szerekkel, az antikolinerg szerek kivételével, ATC kód: R03 AK06

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az Aerivio Spiromax szalmeterolt és flutikazon-propionátot tartalmaz, amelyek hatásmechanizmusa eltérő. A két hatóanyag hatásmechanizmusa az alábbiakban kerül bemutatásra.

Szalmeterol:

A szalmeterol szelektív, hosszú hatású (12 óra) β_2 -adrenoceptor-agonista, melynek hosszú oldallánca a receptor külső feléhez kötődik.

A szalmeterol tartósabb (legalább 12 órás) bronchodilatációt biztosít, mint a szokásos rövid hatású β_2 -agonisták ajánlott adagja.

Flutikazon-propionát:

Az inhalációs flutikazon-propionát az ajánlott adagokban gyulladásgátló glükokortikoid-hatást fejt ki a tüdőben, ezáltal mérsékli az asthmás tüneteket és az exacerbatiók gyakoriságát kevesebb mellékhatással, mint a szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidok.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az alábbiakban ismertetett vizsgálatokat (GOAL, TORCH és SMART) ugyanezzel a szalmeterol-xinafoát és flutikazon-propionát fix dóziskombinációval végezték, azonban egy korábban már engedélyezett készítményt vizsgáltak; az ismertetett vizsgálatokat nem az Aerivio Spiromax-szal végezték.

Szalmeterol/flutikazon-propionát – klinikai vizsgálatok asthmában

Egy 12 hónapos vizsgálatban (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) 3416 felnőtt és serdülőkorú perzisztáló asthmás betegen hasonlították össze a szalmeterol/flutikazon-propionát és az önmagában adott inhalációs kortikoszteroid (flutikazon-propionát) biztonságosságát és hatásosságát, hogy meghatározzák, elérhetőek voltak-e az asthma kezelése során a terápiás célok. A kezelés során 12 hetenként lépcsőzetesen emelték az adagot, amíg elérték a *teljes tünetmentességet****, vagy eljutottak a vizsgálati készítmény legmagasabb adagjáig. A GOAL vizsgálat azt mutatta, hogy a szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációval kezelt betegek közül többen sikerült megvalósítani a tünetmentességet, mint a csak inhalációs kortikoszteroidot (ICS) kapó betegeknél, és ezt a tünetmentességet alacsonyabb kortikoszteroid-adaggal érték el.

A *jól beállított asthmát** a szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációval gyorsabban érték el, mint az önmagában adott ICS-sel. Az első egyéni *jól beállított* hét eléréséhez szükséges kezelési idő a betegek 50%-ánál 16 nap volt a szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációval, szemben az ICS-csoport 37 napjával. A korábban szteroidot nem kapott asthmások alcsoportjában az egyéni *jól beállított* hét eléréséhez szükséges kezelési idő szalmeterol/flutikazon-propionát alkalmazásával 16 nap volt, szemben az ICS-csoport 23 napjával.

A vizsgálat összegzett eredményei a következők:

| A jól beállított (JB)*és a teljesen tünetmentes (TT)**asthma szintjét elérő betegek százalékos aránya 12 hónap alatt | | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Vizsgálat előtti kezelés | Szalmeterol/FP | | FP | |
| | JB | TT | JB | TT |
| ICS nélkül (csak SABA) | 78% | 50% | 70% | 40% |
| Kis dózisével ICS (napi ≤500 mikrogramm BDP vagy azzal egyenértékű) | 75% | 44% | 60% | 28% |

| | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Közepes dózisú ICS (napi >500-1000 mikrogramm BDP vagy azzal egyenértékű) | 62% | 29% | 47% | 16% |
| A három kezelési szint összesített eredményei | 71% | 41% | 59% | 28% |

*Jól beállított asthma – legfeljebb két nap >1 tünetpontszámmal (az 1 tünetpontszám definíciója: „egy nap alatt egyetlen rövid időszakon át jelentkező tünetek”), SABA-használat legfeljebb két napon és legfeljebb heti négy alkalommal, ≥80% várt reggeli kilégzési csúcsáramlás, nincsenek éjszakai felébredések, nincsenek exacerbatiók és nincsenek mellékhatások, amelyek szükségessé tennék a terápia módosítását.

**Teljesen tünetmentes asthma – nincsenek tünetek, nincs SABA-használat, ≥80% várt reggeli kilégzési csúcsáramlás, nincsenek éjszakai felébredések, nincsenek exacerbatiók és nincsenek mellékhatások, amelyek szükségessé tennék a terápia módosítását.

Ennek a vizsgálatnak az eredményei arra utalnak, hogy a napi kétszeri 50/100 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát kezdeti fenntartó kezelésként mérlegelhető közepesen súlyos perzisztáló asthmában olyan betegeknél, akiknél elengedhetetlen a tünetmentesség gyors elérése (lásd 4.2 pont).

Egy kettős vak, randomizált, párhuzamos csoportos vizsgálatban, amelyben 318, perzisztáló asthmában szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb beteg vett részt, a két héten át naponta kétszer két belégzéssel (kétszeres adag) alkalmazott szalmeterol/flutikazon-propionát biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelték. A vizsgálat azt mutatta, hogy amennyiben az inhalációk számát megkétszerezték legfeljebb 14 napig, mindegyik hatáserősségű szalmeterol/flutikazon-propionát-kezelés esetén kissé emelkedett a β-agonistákra jellemző mellékhatások gyakorisága, összehasonlítva a napi kétszer egy befúvással (tremor: 1 beteg [1%] vs. 0, palpitatio: 6 [3%] vs. 1 [$<1\%$], izomgörcs: 6 [3%] vs. 1 [$<1\%$]), az inhalációs kortikoszteroidokra jellemző nemkívánatos események előfordulása pedig hasonló volt (például orális candidiasis: 6 [6%] vs. 16 [8%], rekedtség: 2 [2%] vs. 4 [2%]). A β-agonistákra jellemző mellékhatások gyakoriságának kismértékű emelkedését figyelembe kell venni abban az esetben, amikor a kezelőorvos a szalmeterol/flutikazon-propionát adagjának megkétszerezését mérlegeli olyan felnőtt betegnél, akinek rövid távú (legfeljebb 14 napos) kiegészítő inhalációs kortikoszteroid-kezelésre van szüksége.

Szalmeterol/flutikazon-propionát – klinikai vizsgálatok COPD-ben

A TORCH egy három éves vizsgálat volt, amelyben a naponta 2×50/500 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát inhalációs por, a naponta 2×50 mikrogramm szalmeterol inhalációs por, a naponta 2×500 mikrogramm flutikazon-propionát (FP) inhalációs por, valamint a placebo összehalálózásra gyakorolt hatását vizsgálták COPD-ben. A kettős vak vizsgálatba olyan COPD-s betegeket vontak be, akiknél a kiindulási (bronchodilatátor alkalmazása előtti) FEV₁ kevesebb, mint 60%-a volt a várt normál értéknek. A vizsgálat alatt a betegek az egyéb inhalációs kortikoszteroidok, hosszú hatású bronchodilatátorok és tartósan szedett szisztémás kortikoszteroidok kivételével használhatták a szokásos, COPD elleni gyógyszereiket. A betegek túlélését három év elteltével értékelték, tekintet nélkül a vizsgálati gyógyszer esetleges abbahagyására. Az elsődleges végpont az összehalálózás csökkenése volt a harmadik év végén a szalmeterol/flutikazon-propionát kezelési csoportban, a placebóval összehasonlítva.

| | Placebo N = 1524 | Szalmeterol 50 N = 1521 | FP 500 N = 1534 | Szalmeterol/flutikazon- propionát 50/500 N = 1533 |
|--|-----------------------------|--|--------------------------------|--|
| Bármely okú halálozás 3. év végén | | | | |
| Halálozások száma (%) | 231 (15,2%) | 205 (13,5%) | 246 (16,0%) | 193 (12,6%) |
| Kockázati arány vs placebo (CI) p-érték | 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 |
| Kockázati arány flutikazon-propionát/szalmeterol 500/50 vs komponensek (CI) p-érték | N/A | 0,932 (0,77, 1,13) 0,481 | 0,774 (0,64, 0,93) 0,007 | N/A |

1. Nem szignifikáns p-érték két köztes elemzés figyelembevételét követően, melyekben az elsődleges hatásossági

összehasonlítást egy dohányzási státusz szerint stratifikált lograng analízis adataiból végezték.

A hároméves kezelési időszak során a placebocsoportban viszonyítva a túlélés javulásának trendjét észlelték a szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációval kezelt egyéneknél, ez azonban nem érte el a statisztikailag szignifikáns ($p \leq 0,05$) szintet.

A három év alatt COPD-vel összefüggő okok miatt meghalt betegek aránya a placebocsoportban 6,0%, míg a szalmeterol esetében 6,1%, az FP esetében 6,9%, a szalmeterol/flutikazon-propionát esetében pedig 4,7% volt.

A szalmeterol/flutikazon-propionát (FP) szignifikánsan csökkentette az évente előforduló közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók átlagos számát, összehasonlítva a szalmeterollal, az FP-vel és a placebóval (az átlagos arány a szalmeterol/flutikazon-propionát-csoportban 0,85 volt, szemben a szalmeterolcsoporttal [0,97], az FP-csoporttal [0,93], illetve a placebocsoporttal [1,13]). Ez a közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók előfordulásának 25%-os csökkenését jelenti a placebóhoz viszonyítva (95% CI: 19-31%; $p < 0,001$), 12%-os csökkenését a szalmeterolhoz viszonyítva (95% CI: 5-19%, $p = 0,002$), és 9%-os csökkenését az FP-hez viszonyítva (95% CI: 1-16%, $p = 0,024$). A szalmeterol és az FP szignifikánsan, 15%-kal (95% CI: 7-22%; $p < 0,001$), illetve 18%-kal (95% CI: 11-24%; $p < 0,001$) csökkentette az exacerbatiók számát a placebóhoz képest.

A Szent György Légzési Kérdőívvel (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) értékelt, egészséggel összefüggő életminőség (Health Related Quality of Life) a placebóhoz viszonyítva minden aktív kezelés hatására javult. Szalmeterol/flutikazon-propionát esetén az átlagos javulás három év alatt a placebóhoz képest -3,1 egység volt (95% CI: -4,1 és -2,1 között; $p < 0,001$), míg a szalmeterollal összehasonlítva -2,2 egység ($p < 0,001$), az FP-vel összehasonlítva pedig -1,2 egység ($p = 0,017$). A négyegységnyi csökkenés klinikailag relevánsnak tekinthető.

A pneumonia, mint jelentett mellékhatás három év alatti becsült valószínűsége 12,3% volt a placebo, 13,3% a szalmeterol, 18,3% az FP és 19,6% a szalmeterol/flutikazon-propionát esetében (kockázati arány a szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációra a placebóval szemben: 1,64, 95% CI: 1,33-2,01, $p < 0,001$). A pneumóniával összefüggő halálozások száma nem emelkedett; az elsősorban a pneumóniával összefüggésbe hozott halálozások száma a kezelési időszakban a placebocsoportban 7, a szalmeterolcsoportban 9, az FP-csoportban 13, a szalmeterol/flutikazon-propionát-csoportban pedig 8 volt. Nem volt szignifikáns különbség a csonttörések valószínűségében (placebo 5,1%, szalmeterol 5,1%, FP 5,4% és szalmeterol/flutikazon-propionát 6,3%; kockázati arány a szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációra a placebóval szemben: 1,22; 95% CI: 0,87-1,72, $p = 0,248$).

6 és 12 hónapos, placebokontrollos klinikai vizsgálatok alapján 50/500 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát rendszeres adagolása javítja a légzésfunkciót és csökkenti a légszomjat, valamint a rohamoldó szer iránti igényt.

A randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, replikációs SCO40043 és SCO100250 vizsgálat keretében a naponta $2 \times 50/250$ mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát hatását (ez a dózis az Európai Unióban nem engedélyezett a COPD kezelésére) hasonlították össze a naponta 2×50 mikrogramm szalmeterollal a közepesen súlyos/súlyos exacerbatiók éves gyakoriságát tekintve olyan COPD-s betegeknek, akiknél a FEV₁-érték a várható érték kevesebb mint 50%-a, és akiknek korábban már voltak exacerbatióik. A közepesen súlyos/súlyos exacerbatiókat olyan súlyosbodó tünetekként definiálták, amelyek orális kortikoszteroid és/vagy antibiotikum adását vagy kórházi ellátást tettek szükségessé.

A vizsgálatoknak egy négyhetes bevezető szakasza volt, amikor minden beteg nyílt elrendezésben 50/250 szalmeterol/FP-t kapott a COPD gyógyszeres kezelésének standardizálása és a betegség stabilizálása érdekében. Ezt követően randomizálták a betegeket a vizsgálati készítményre, melyet vak elrendezésben 52 hétig kaptak. A betegeket 1:1 arányban randomizálták szalmeterol/FP 50/250-re (teljes ITT $n = 776$) vagy szalmeterolra (teljes ITT $n = 778$). A bevezető szakasz előtt a betegek abbahagyták a korábbi COPD-gyógyszereik alkalmazását, kivéve a rövid hatású bronchodilatátorokat. A kezelési időszak alatt a hosszú hatású inhalációs β_2 -agonisták és az antikolinerg gyógyszerek, a szalbutamol/ipratropium-bromid

kombinációs készítmények, az orális β_2 -agonisták, valamint a teofillinkészítmények egyidejű alkalmazása nem volt megengedett. Az orális kortikoszteroidok és az antibiotikumok alkalmazása a COPD exacerbatiók akut kezelésére megengedett volt az alkalmazásukra vonatkozó speciális irányelvek szerint. A betegek a vizsgálatok során a szalbutamol szükség szerint használták.

Mindkét vizsgálat eredményéből az látható, hogy szalmeterol/flutikazon-propionát 50/250 kezelés mellett a közepesen súlyos/súlyos COPD-exacerbatiók éves gyakorisága jelentősen alacsonyabb volt, mint szalmeterol alkalmazásakor (SCO40043: 1,06 és 1,53 alanyonként és évenként, gyakorisági arány 0,70, 95% CI: 0,58-0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 és 1,59 alanyonként és évenként, gyakorisági arány 0,70, 95% CI: 0,58-0,83, $p < 0,001$). A másodlagos hatásossági végpontok (az első közepesen súlyos/súlyos exacerbatióig eltelt idő, orális kortikoszteroidot igénylő exacerbatiók éves gyakorisága és a dózis előtti reggeli FEV₁) alapján a napi 2×50/250 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát lényegesen előnyösebbnek bizonyult, mint a szalmeterol. A mellékhatásprofilok hasonlóak voltak, eltekintve a pneumonia és az ismert lokális mellékhatások (candidiasis és dysphonia) gyakoribb előfordulásától a napi 2×50/250 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát-csoportban, a szalmeterollal szemben. Pneumoniával összefüggő eseményekről a napi 2×50/250 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát-csoportban 55 (7%) betegnél, míg a szalmeterolcsoportban 25 (3%) betegnél számoltak be. A bejelentett pneumonia előfordulási gyakorisága a napi 2×50/250 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát-kezelés mellett nagyságrendileg hasonló mértékben nőtt, mint a TORCH vizsgálatban napi 2×50/500 mikrogramm szalmeterol/flutikazon-propionát adásakor.

Szalmeterollal végzett többközpontos klinikai vizsgálat asthmás betegek bevonásával (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

A SMART egy az Amerikai Egyesült Államokban végzett 28 hetes, többközpontos, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálat volt. A randomizáció alapján 13 176 beteget kezeltek szalmeterollal (naponta 2×50 mikrogramm), 13 179 beteget pedig placebóval, a szokásos asthma-ellenes terápián felül. A vizsgálatba 12 éves vagy annál idősebb asthmás betegeket választottak be, akik aktuálisan valamilyen asthma-ellenes gyógyszert (de nem LABA készítményt) használtak. Ha a beteg a vizsgálat kezdetekor használt inhalációs kortikoszteroidot, azt feljegyezték, de ez a vizsgálatba kerüléshez nem volt követelmény. A SMART vizsgálat elsődleges végpontja a légzőszervi megbetegedéssel összefüggő halálozások és életet veszélyeztető események együttes száma volt.

A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai: elsődleges végpont

| Betegcsoport | Elsődleges végpontesemények száma/betegek száma | | Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum) |
|--|---|---------------|---|
| | szalmeterol | placebo | |
| Összes beteg | 50/13 176 | 36/13 179 | 1,40 (0,91, 2,14) |
| Inhalációs szteroidot használó betegek | 23/6127 | 19/6138 | 1,21 (0,66, 2,23) |
| Inhalációs szteroidot nem használó betegek | 27/7049 | 17/7041 | 1,60 (0,87, 2,93) |
| Afroamerikai betegek | 20/2366 | 5/2319 | 4,10 (1,54, 10,90) |

(A félkövéren szedett kockázati értékek 95%-os szinten statisztikailag szignifikánsak.)

A SMART vizsgálat kulcsfontosságú megállapításai a vizsgálatkezdeti inhalációsszteroid-használat szerint: másodlagos végpontok

| | Másodlagos végpontesemények száma/betegek száma | | Relatív kockázat (95%-os konfidencia intervallum) |
|--|---|---------|---|
| | szalmeterol | placebo | |
| Légzőszervi megbetegedéssel összefüggő halálozás | | | |
| Inhalációs szteroidot használó betegek | 10/6127 | 5/6138 | 2,01 (0,69, 5,86) |
| Inhalációs szteroidot nem használó betegek | 14/7049 | 6/7041 | 2,28 (0,88, 5,94) |
| Asthmával összefüggő halálozás és életet veszélyeztető események együttesen | | | |

| | | | |
|---|----------------|---------------|--------------------------|
| Inhalációs szteroidot használó betegek | 16/6127 | 13/6138 | 1,24 (0,60, 2,58) |
| Inhalációs szteroidot nem használó betegek | 21/7049 | 9/7041 | 2,39 (1,10, 5,22) |
| Asthmával összefüggő halálozás | | | |
| Inhalációs szteroidot használó betegek | 4/6127 | 3/6138 | 1,35 (0,30, 6,04) |
| Inhalációs szteroidot nem használó betegek | 9/7049 | 0/7041 | * |

(* = nem lehetett kiszámítani, mivel a placebo csoportban nem volt esemény. A félkövéren szedett kockázati értékek 95%-os szinten statisztikailag szignifikánsak. A fenti táblázatban feltüntetett másodlagos végpontok statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak a teljes populációban.) A többi másodlagos végpont – az összhalálozás és életet veszélyeztető események összessége, az összhalálozás és a bármely okból bekövetkezett hospitalizáció – a teljes populációban nem érte el a statisztikailag szignifikáns értéket.

Belégzési csúcsáramlási sebesség a Spiromax eszközön keresztül

A Spiromax eszköz esetén mért, inhalációra jellemző belégzési csúcsáramlási sebesség (peak inspiratory flow rate, PIFR) és egyéb kapcsolódó belégzési paraméterek meghatározására egy randomizált, nyílt, kereszttezett elrendezésű vizsgálatot végeztek. A vizsgálat során, melybe asthmás gyermekeket és serdülőket (4-17 év), asthmás felnőtteket (8-45 év), krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtteket (>55 év), valamint egészséges önkénteseket (18-45 év) vontak be, a (placebót tartalmazó) Spiromax eszközt egy, már forgalomban lévő (placebót tartalmazó) többadagos szárazpor-inhalátor eszközzel hasonlították össze. A vizsgálati csoportokban azt értékelték, hogy a szárazpor-inhalációs technika elsajátítását célzó optimális tréning (például az erőltetett belégzéssel végzett inhaláció vonatkozásában) miként befolyásolja az inhaláció sebességét és volumenét. Ezenkívül értékelték az inhalációs teljesítményt a használt eszköz függvényében.

A vizsgálati adatok azt igazolták, hogy életkortól és a betegség súlyosságától függetlenül bárki – asthmás gyermek, serdülő és felnőtt, valamint COPD-s beteg – képes volt a Spiromax eszközön keresztül elérni azt a belégzési áramlási sebességet, ami hasonló volt a forgalomban lévő többadagos szárazpor-inhalátor eszközzel generált áramlási sebességhez. Optimális tréning (azaz erőltetett belégzés) után az asthmás és COPD-s betegek által elért átlagos PIFR 60 l/min feletti volt, amely áramlási sebesség mellett mindkét vizsgált eszköz ismertén összehasonlítható mennyiségű gyógyszert képes leadni a tüdőbe.

Optimális tréning után az összes asthmás és COPD-s beteg 60 l/min feletti PIFR-értékeket produkált. Az optimális adagolás biztosítása érdekében fontos, hogy az inhalálás erőteljesen történjen.

A többadagos Spiromax szárazpor-inhalátoron keresztül a tüdőbe történő optimális gyógyszerleadáshoz 60 l/percet meghaladó áramlási sebesség szükséges.

Annak biztosítására, hogy a betegek az előírt adag leadásához szükséges PIFR-értéket elérjék, a betegeket meg kell tanítani a Spiromax eszköz használatára, és tudatosítani kell bennük az erőltetett belégzés szükségességét (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Aerivio Spiromax alkalmazása gyermekek, valamint 18 évesnél fiatalabb serdülők számára nem javallott. Az Aerivio Spiromax biztonságosságát és hatásosságát ebben a fiatal populációban nem igazolták. Az alábbiakban bemutatott adatok e két hatóanyag fix dózisz kombinációjának alacsonyabb dózísára vonatkoznak, olyan dózisa és hatáserőssége, amely az Aerivio Spiromax esetében nem áll rendelkezésre. Az ismertetett vizsgálatokat egy korábban már engedélyezett, háromféle hatáserősségekben rendelkezésre álló készítménnyel végezték. A vizsgálatokat nem az Aerivio Spiromax-szal végezték.

Egy vizsgálat során, amelyet 158, 6 és 16 év közötti, tüneteket okozó asthmában szenvedő gyermek bevonásával végeztek, a szalmeterol/flutikazon-propionát kombináció hatásossága a tünetmentesség és a

légzésfunkció tekintetében megegyezett a flutikazon-propionát adagjának megduplázásával. Ennek a vizsgálatnak nem volt célja az exacerbatiókra gyakorolt hatás vizsgálata.

Egy 12 hetes vizsgálatban, melynek során 4-11 éves gyermekeket [n = 257] kezeltek vagy szalmeterol/flutikazon-propionát 50/100, vagy szalmeterol 50 mikrogramm + flutikazon-propionát 100 mikrogramm készítménnyel, mindkettőt naponta kétszer alkalmazva, mindkét kezelési karon a kilégzési csúcshatósebesség 14%-os javulását, valamint a tünetpontszám javulását és a rohamoldó szalbutamol használatának csökkenését tapasztalták. Nem voltak különbségek a két kezelési kar között. A biztonságossági paraméterekben nem voltak különbségek a két kezelési kar között.

Egy párhuzamos csoportos vizsgálatba randomizált 4-11 éves, perzisztáló asthmában szenvedő, inhalációs kortikoszteroidok mellett tüneteket mutató gyermekek [n = 203] 12 hetes vizsgálata során a biztonságosság volt az elsődleges célkitűzés. A gyermekek vagy szalmeterol/flutikazon-propionát (50/100 mikrogramm) kombinációt, vagy flutikazon-propionátot (100 mikrogramm) kaptak önmagában, naponta kétszer. A szalmeterol/flutikazon-propionát készítményt alkalmazó csoportból 2 gyermek, a flutikazon-propionát készítményt alkalmazó csoportból pedig 5 gyermek lépett ki az asthma rosszabbodása miatt. 12 hét elteltével egyik csoportban sem volt olyan gyermek, akinél a 24 órás vizelet kortizol excretio kórosan alacsony lett volna. A két kezelési kar között nem volt egyéb különbség a biztonságossági profil tekintetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetikai szempontból az egyes komponenseket külön kell figyelembe venni.

Szalmeterol

A szalmeterol lokálisan hat a tüdőben, ezért a terápiás hatás nincs összefüggésben a plazmaszinttel. Ezenkívül csupán kevés adat áll rendelkezésre a szalmeterol farmakokinetikájáról, mert a terápiás dózisok inhalációs adagolása után kialakuló alacsony plazmaszintek (körülbelül 200 pg/ml vagy alacsonyabb) mérése nehezen kivitelezhető.

Flutikazon-propionát

Egyetlen adag flutikazon-propionát abszolút biohasznosulása inhalációs alkalmazás esetén egészséges egyéneknél a névleges dózis nagyjából 5-11%-a között változik, az alkalmazott inhalálóeszköztől függően. Asthmás vagy COPD-ben szenvedő betegekben az inhalációs flutikazon-propionát kisebb mértékű szisztémás expozícióját figyelték meg.

Felszívódás

A szisztémás felszívódás elsősorban a tüdőn keresztül történik, és eleinte gyorsabb, majd lassabb. Az inhalált adag maradékát lenyelheti a beteg, de csekély vízdékonysága és preszisztémás metabolizmusa miatt ez minimálisan járul hozzá a szisztémás hatáshoz, orális biohasznosulása kevesebb mint 1%. A szisztémás expozíció az inhalált adag nagyságával lineárisan nő.

Eloszlás

A flutikazon-propionátra jellemző a magas plazmaclearance (1150 ml/min), dinamikus egyensúlyi állapotban a nagy megoszlási térfogat (körülbelül 300 l), és a mintegy 8 órás terminális felezési idő. Plazmafehérjekötődése 91%.

Biotranszformáció

A flutikazon-propionát nagyon gyorsan távozik a szisztémás keringésből. Ennek elsődleges útja a citokróm P450 enzimrendszer CYP3A4 enzimjén keresztül történő metabolizáció, melynek során inaktív karboxilsav-metabolit keletkezik. A székletben más azonosíthatatlan metabolitokat is kimutattak.

Elimináció

A flutikazon-propionát renális clearance-e elhanyagolható. A dózis kevesebb mint 5%-a választódik ki a vizelettel, főleg metabolitok formájában. Az adag legnagyobb része a széklettel ürül metabolitok és változatlan hatóanyag formájában.

Gyermekek és serdülők

Az Aerivio Spiromax alkalmazása gyermekek, valamint 18 évesnél fiatalabb serdülők számára nem javallott. Az Aerivio Spiromax biztonságosságát és hatásosságát ebben a fiatal populációban nem igazolták. Az alábbiakban bemutatott adatok e két hatóanyag fix dóziszú kombinációjának alacsonyabb dózísára vonatkoznak, olyan dózisa és hatáserősségre, amely az Aerivio Spiromax esetében nem áll rendelkezésre.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés során, amelyet 350, 4 és 77 év közötti asthmás beteg (174, 4 és 11 év közötti beteg) részvételével végzett 9 kontrollos klinikai vizsgálat alapján végeztek, a szalmeterol/flutikazon-propionát inhalációs por 50/100 készítménnyel végzett kezelést követően magasabbnak észlelték a flutikazon-propionát szisztémás expozícióját, mint a flutikazon-propionát inhalációs por 100 esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A külön alkalmazott szalmeterollal és a flutikazon-propionáttal végzett állatkísérletekben a klinikai gyógyszerbiztonság szempontjából figyelmet érdemlő megfigyelések kizárólag a felfokozott farmakológiai hatásokkal függtek össze.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a glükokortikoszteroidok malformatiókat (szájpadhasadék, vázrendszeri malformatiók) idéztek elő. Ezen állatkísérletes adatok azonban az ajánlott adagolás esetén valószínűleg nem vonatkoztathatóak emberre. Szalmeterollal végzett állatkísérletekben csak magas expozíciós szinteken jelentkezett embriofötális toxicitás. Együttes alkalmazást követően patkányokban nőtt az arteria umbilicalis transzpozíció és az elégtelen nyakszirtecsonti csontosodás előfordulása olyan adagok esetén, amelyek glükokortikoidok okozta ismert rendellenességek kialakulásához vezetnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A fóliaborítás felnyitása után: 3 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fóliaborítás eltávolítása után a szájfeltét kupakját zárva kell tartani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér inhalátor a szájfeltéten félig átlátszó sárga kupakkal. Az inhalátor gyógyszerrel és nyálkahártyával érintkező részei akrilnitril-butadién-sztirolból (ABS), polietilénből (PE) és polipropilénből (PP) készülnek. Minden egyes fóliaborítással ellátott inhalátor 60 adagot tartalmaz.

1 vagy 3 inhalátort tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1122/001
EU/1/16/1122/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. augusztus 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. **A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos

gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aerivio Spiromax 50 mikrogramm/500 mikrogramm inhalációs por
szalmeterol/flutikazon-propionát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden kimért adag 50 mikrogramm szalmeterolt (szalmeterol-xinafoát formájában) és 500 mikrogramm flutikazon-propionátot tartalmaz.

Minden kiáramló (a szájfeltétet elhagyó) adag 45 mikrogramm szalmeterolt (szalmeterol-xinafoát formájában) és 465 mikrogramm flutikazon-propionátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por

1 darab, 60 adagot tartalmazó inhalátor.

3 darab, egyenként 60 adagot tartalmazó inhalátor.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el gondosan a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A kezelőorvos utasítása szerint alkalmazandó.

Előlap: Gyermekek és serdülők számára nem alkalmazható!

Oldallap: Kizárólag 18 éves vagy annál idősebb felnőttek számára alkalmazható.

Gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára nem alkalmazható!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A fóliaborítás eltávolítása után 3 hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fóliaborítás eltávolítása után a szájfeltét kupakját zárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Aerivio Spiromax 50 mikrogramm/500 mikrogramm inhalációs por

szalmeterol/flutikazon-propionát

Inhalációs alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 inhalátort tartalmaz

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A fóliaborítás eltávolítása után a szájfeltét kupakját zárva kell tartani, és 3 hónapon belül fel kell használni.

Teva B.V.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INHALÁTOR

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Aerivio Spiromax 50 mikrogramm/500 mikrogramm
inhalációs por

szalmeterol/flutikazon-propionát

Inhalációs alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt figyelmesen olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag felnőttek számára.

Tejcukrot (laktózt) tartalmaz.

Start:

Teva B.V.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Aerivio Spiromax 50 mikrogramm/500 mikrogramm inhalációs por szalmeterol/flutikazon-propionát

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aerivio Spiromax és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aerivio Spiromax alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Aerivio Spiromaxot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aerivio Spiromaxot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aerivio Spiromax és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aerivio Spiromax két hatóanyagot: szalmeterolt és flutikazon-propionátot tartalmaz.

- A szalmeterol egy hosszú hatású hörgőtágító. A hörgőtágítók elősegítik a tüdőben a légutak szabadon tartását. Ez megkönnyíti a levegő tüdőbe, illetve tüdőből történő be- és kijutását. A szalmeterol hatása legalább 12 órán keresztül tart.
- A flutikazon-propionát egy kortikoszteroid, amely csökkenti a tüdőben a vizenyőt és az irritációt.

Kezelőorvosa a következő betegségek egyikének kezelésére írta fel Önnek ezt a gyógyszert:

- Súlyos asztma, a légszomjjal és a sípoló légzéssel járó rohamok megelőzésére, vagy
- Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), a tünetek fellángolásának csökkentésére.

Az Aerivio Spiromaxot minden nap alkalmaznia kell kezelőorvosa utasításai szerint. Ez biztosítja a gyógyszer megfelelő hatását asztmában vagy COPD-ben.

Az Aerivio Spiromax segítségével megelőzhető a légszomj és a sípoló légzés kialakulása. A rohamként fellépő légszomj és sípoló légzés megszüntetésére azonban az Aerivio Spiromax nem alkalmazható. Ilyen esetben gyorsan ható, úgynevezett rohamoldó, belégzéssel bejuttatható (inhalációs) gyógyszert, például szalbutamolt kell alkalmazni. Mindig tartsa magánál a gyorsan ható rohamoldó inhalációs gyógyszerét.

Az Aerivio Spiromax kizárólag súlyos asztma kezelésére alkalmazható 18 éves vagy annál idősebb felnőtteknél, vagy COPD kezelésére felnőtteknél.

2. Tudnivalók az Aerivio Spiromax alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Aerivio Spiromaxot:

- ha allergiás (túlérzékeny) a szalmeterolra, a flutikazon-propionátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aerivio Spiromax alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi betegségek valamelyikében szenved:

- szívbetegség, beleértve a szabálytalan vagy gyors szívverést,
- pajzsmirigy-túlműködés,
- magas vérnyomás,
- cukorbetegség (az Aerivio Spiromax megemelheti a vércukorszintet),
- a vér alacsony káliumszintje,
- jelenlegi vagy korábbi tuberkulózis (tbc) vagy fennálló egyéb tüdőfertőzés.

Forduljon kezelőorvosához, amennyiben homályos látás vagy egyéb látászavar jelentkezik.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekek, valamint 18 évesnél fiatalabb serdülők számára nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és az Aerivio Spiromax

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett/alkalmazott, valamint szedni/alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez az egyéb asztmaellenes, valamint a vény nélkül kapható készítményekre is vonatkozik. Erre azért van szükség, mert az Aerivio Spiromax nem alkalmazható együtt bizonyos gyógyszerekkel.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát az Aerivio Spiromax-kezelés megkezdése előtt, ha a következő gyógyszereket szedi:

- béta-blokkolókat (például atenolol, propranolol és szotalol). A béta-blokkolókat elsősorban magas vérnyomás és egyes szívbetegségek (például angina) kezelésére alkalmazzák.
- fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például ritonavir, ketokonazol, itrakonazol és eritromicin). Ezeknek a gyógyszereknek némelyike megemelheti a szervezetben a szalmeterol vagy a flutikazon-propionát mennyiségét. Így nagyobb lehet a kockázata, hogy az Aerivio Spiromax alkalmazása során mellékhatások, például szabálytalan szívverés lép fel, vagy azok súlyosbodnak.
- kortikoszteroidok (szájon át vagy injekcióban). Ha a közelmúltban ilyen gyógyszereket kapott, nagyobb a kockázata annak, hogy az Aerivio Spiromax alkalmazásakor károsodhat a mellékvesék működése.
- magas vérnyomás kezelésére alkalmazott vizelethajtók (más néven vízhajtók).
- egyéb hörgőtágító gyógyszerek (például szalbutamol).
- xantin típusú gyógyszerek (például aminofilin és teofilin), amelyeket gyakran használnak az asztma kezelésére.

Egyes gyógyszerek fokozhatják az Aerivio Spiromax hatásait, és lehet, hogy kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja követni az Ön állapotát, ha ilyen gyógyszereket szed (ideértve a HIV kezelésére szolgáló egyes gyógyszereket: ritonavir, kobicisztát).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Aerivio Spiromax befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Aerivio Spiromax laktózt tartalmaz

A laktóz a tejben található cukorfajta. A laktóz kis mennyiségben tejfehérjéket tartalmaz, amelyek allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy laktózra, egyéb cukorfajtákra vagy tejre érzékeny vagy allergiás, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni az Aerivio Spiromaxot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- Minden nap alkalmazza az Aerivio Spiromaxot mindaddig, amíg kezelőorvosa nem tanácsolja a kezelés abbahagyását. Az ajánlott adagot ne lépje túl! Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ne hagyja abba az Aerivio Spiromax alkalmazását, illetve ne csökkentse az adagját anélkül, hogy előtte nem beszél a kezelőorvosával.
- Az Aerivio Spiromaxot a szájon át kell a tüdőbe lélegezni.

A készítmény ajánlott adagja:

Súlyos asztma kezelésére 18 éves vagy annál idősebb felnőttek számára

Naponta kétszer egy belégzés.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

Naponta kétszer egy belégzés.

Ha Ön asztma kezelésére kapja az Aerivio Spiromaxot, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a tüneteit.

Kezelőorvosa segíti Önt asztmája kezelésében, és a gyógyszer adagját a lehető legalacsonyabbra fogja beállítani, ami még elegendő az asztma kezelésére. Ha kezelőorvosa úgy véli, hogy Önnek alacsonyabb adagra lenne szüksége, mint ami az Aerivio Spiromax készítményből rendelkezésre áll, elképzelhető, hogy egy másik inhalációs készítményt ír fel, amely ugyanazokat a hatóanyagokat tartalmazza, mint az Aerivio Spiromax, de alacsonyabb kortikoszteroid-tartalommal. Kezelőorvosa előzetes megkérdezése nélkül soha ne változtasson a készítmény elrendelt adagolásán!

Ha asztmája vagy légzése rosszabbodik, azonnal forduljon a kezelőorvosához. Ha azt tapasztalja, hogy légzése sípolóbbá válik, gyakrabban jelentkezik mellkasi szorító érzése, vagy gyakrabban van szüksége a gyorsan ható rohamoldó gyógyszerére, az arra utalhat, hogy mellkasi betegsége rosszabbodik, és állapota súlyosbodhat. Ilyen esetben folytassa az Aerivio Spiromax alkalmazását, de ne növelje az adagok számát. Forduljon mielőbb kezelőorvosához, mert lehet, hogy további kezelésre van szüksége.

Használati utasítás

Oktatás

Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze fogja elmagyarázni Önnek az inhalátor helyes használatát, beleértve az adag hatékony bejuttatásának módját. Mindezt fontos elsajátítania, mert így biztosítható, hogy szervezete hozzájusson a szükséges adaghoz. Ha kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze még nem beszélt Önnel, kérje meg valamelyiküket, hogy mutassa be Önnek az inhalátor helyes használatát, mielőtt a készítményt alkalmazni kezdené.

Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze időnként azt is ellenőrizni fogja, hogyan használja Ön a Spiromax készüléket, ezáltal meggyőződnek róla, hogy Ön helyesen, és az előírásoknak megfelelően használja az eszközt. Ha nem helyesen használja az Aerivio Spiromax-ot és/vagy nem elég **erősen** végzi a belégzést, ez azt jelentheti, hogy nem kerül elegendő mennyiségű gyógyszer a tüdejébe. Ha nem jut elég gyógyszer a tüdejébe, akkor a készítmény nem fog olyan mértékű javulást előidézni az asztmájában vagy COPD-jében, amelyet kellene.

Az Aerivio Spiromax előkészítése

Mielőtt **első alkalommal** használná az Aerivio Spiromaxot, az alábbi módon kell előkészítenie a használatra:

- Ellenőrizze az adagkijelzőt, hogy azt mutatja-e, hogy az inhalátor 60 adagot tartalmaz.
- A fóliátasak felnyitásának dátumát írja rá az inhalátoron található címkére.
- Használat előtt nem szükséges felrázni az inhalátort.

A belégzés módja

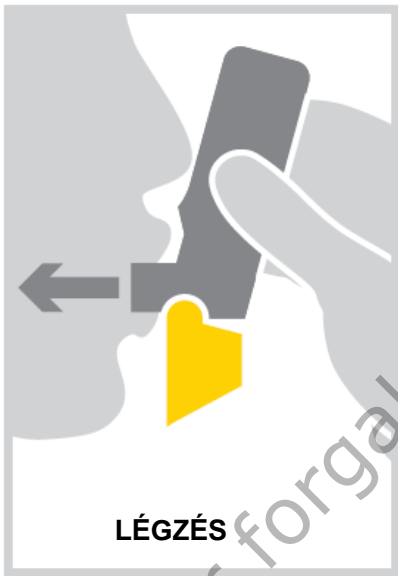
1. **Vegye kézbe az inhalátort** úgy, hogy a szájfeltét félig átlátszó sárga kupakja lefelé nézzen. Az inhalátort nem kell felrázni.



2. A kupakot lehajtva nyissa ki a szájfeltétet, amíg egy hangos kattanást nem hall. Az inhalátor most használatra kész.



3. Végezzen egy nyugodt (kényelmes) kilégzést. A levegőt ne az inhalátoron keresztül fújja ki!
4. Vegye a fogai közé a szájfeltétet, de ne harapjon rá. Zárja ajkait a szájfeltétre. Ügyeljen arra, hogy a szellőzőnyílásokat ne zárja el.
Szájon át lélegezzen be olyan mélyen és erősen, ahogy tud.
Ne feledje: fontos, hogy a belégzés **erőltetett** legyen.



5. Tartsa vissza a lélegzetét 10 másodpercig vagy amíg kényelmes.
6. Vegye ki az inhalátort a szájából. Az inhalátor használata közben előfordulhat, hogy ízt érez a szájában.

7. **Ezután végezzen egy nyugodt kilégzést** (a levegőt ne az inhalátoron keresztül fújja ki). **Zárja vissza a szájfeltétre a kupakját.**



Végül vízzel öblítse ki a száját, és köpje ki a vizet, és/vagy mosson fogat. Ez segít megelőzni a szájpenész és/vagy a rekedtség kialakulását.

Ne próbálja meg szétszedni az inhalátort, vagy levenni vagy elcsavarni a szájfeltét kupakját. A szájfeltét kupakja az inhalátorhoz van rögzítve, és nem szabad eltávolítani. Ne használja az inhalátort, ha sérül, vagy ha a szájfeltét levált az inhalátorról. Csak az inhalátor használatakor nyissa és zárja a szájfeltét kupakját.

Ha a szájfeltétet kinyitja és bezárja, de nem végez belégzést, a gyógyszeradag a következő belézésre készen, biztonságosan az inhalátorban marad. Nem fordulhat elő, hogy egy belézés alkalmával véletlenül nagyobb vagy kétszeres adag jusson a szervezetébe.

Mindig tartsa zárva a szájfeltétet, ha nem használja az inhalátort.

Az inhalátor tisztítása

Az inhalátort tartsa tisztán és szárazon.

Ha szükséges, használat után száraz ruhával vagy kendővel letörölheti az inhalátor szájfeltétjét.

Új Aerivio Spiromax használata

- A készülék hátulján található adagkijelző azt mutatja, hogy még hány adagra (belézésre) elegendő gyógyszer maradt az inhalátorban. Teli inhalátor esetén a kijelző 60-at mutat.



- Az adagkijelző csak páros számokat mutat.
- Amikor már csak 20 vagy annál kevesebb számú adag található a készülékben, a kijelzőn fehér háttér előtt piros számmal látható a még rendelkezésre álló adagok száma, egészen 8, 6, 4, 2 adagig. Ha a kijelzőben megjelenő számok pirosra váltanak, írasson fel kezelőorvosával egy új inhalátort.

Megjegyzés:

- A szájfeltét az inhalátor üres állapotában is kattató hangot ad. Ezenkívül az adagkijelző azt is belézésnek tekinti, ha anélkül nyitja-zárja a szájfeltétet, hogy belélegezné a gyógyszert.

Ha az előírtnál több Aerivio Spiromaxot alkalmazott

Fontos, hogy az inhalátort a kezelőorvos utasításai szerint használja. Ha véletlenül több adagot lélegzett be az ajánlottnál, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A szokásosnál szaporább szívverés és remegés jelentkezhet. Szédülés, fejfájás, izomgyengeség és ízületi fájdalom is előfordulhat.

Ha hosszú időn keresztül nagyobb adagokban alkalmazta az Aerivio Spiromax-ot, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Az Aerivio Spiromax ugyanis tartósan nagyobb adagokban alkalmazva csökkentheti a mellékvesében a szteroidhormonok termelését.

Ha elfelejtette alkalmazni az Aerivio Spiromax-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A szokásos időben alkalmazza a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Aerivio Spiromax alkalmazását

Nagyon fontos, hogy az Aerivio Spiromaxot kezelőorvosa utasításai szerint minden nap alkalmazza **mindaddig, amíg kezelőorvosa azt nem mondja Önnek, hogy hagyja abba a kezelést. Ne hagyja abba az Aerivio Spiromax alkalmazását, illetve ne csökkentse az adagot hirtelen**, mert ettől a légzése rosszabbodhat.

Ezenkívül, ha Ön hirtelen abbahagyja az Aerivio Spiromax alkalmazását vagy csökkenti az adagját, (nagyon ritkán) mellékvese-problémák (mellékvese-elégtelenség) léphetnek fel, ami esetenként mellékhatásokat vált ki.

Ezek a mellékhatások az alábbiak lehetnek:

- hasi fájdalom,
- fáradtság, étvágytalanság, hányinger,
- hányás és hasmenés,
- testtömegcsökkenés,
- fejfájás vagy álmoság,
- vércukorszint-csökkenés,
- vérnyomásnövekedés és görcsrohamok.

Ha a szervezetét stresszhatás éri, például láz, sérülés (baleset vagy más sérülés), fertőzés vagy műtéti beavatkozás, a mellékvese-elégtelenség súlyosbodhat, és a fent felsorolt mellékhatások bármelyike kialakulhat.

Bármilyen mellékhatás esetén beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ezeknek a tüneteknek a megelőzése érdekében előfordulhat, hogy kezelőorvosa kiegészítő kortikoszteroid-kezelést (például prednizolont) rendel tablettá formájában.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében a kezelőorvosa ezt a gyógyszer-kombinációt mindig az asztma vagy a COPD kezeléséhez szükséges lehető legalacsonyabb adagban fogja Önnek rendelni.

Allergiás reakciók: előfordulhat, hogy közvetlenül az Aerivio Spiromax alkalmazása után légzésének hirtelen romlását tapasztalja. Légzése erősen sípolóvá válhat, amihez köhögés és légszomj társulhat. Jelentkezhet viszketés, bőrkiütés (csalánkiütés) és duzzanat (főként az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok területén), emellett hirtelen kialakuló, gyors szívverés, ájuláserzés és szédülés (amely ájuláshoz vagy eszméletvesztéshez vezethet). **Ha a fent felsoroltak közül bármelyik előfordul Önnél, vagy azok az Aerivio Spiromax belégzése után hirtelen jelentkeznek, hagyja abba az Aerivio Spiromax alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához.** Az Aerivio Spiromax okozta allergiás reakciók nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő).

Az egyéb mellékhatások felsorolása alább található:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás – a kezelés folyamán rendszerint javul.
- Krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél gyakrabban számoltak be megfázásról.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Szájpenész (fájdalmas krémszínű vagy sárgás kiemelkedő foltok) a szájüregben és a torokban. Torokfájás, nyelvfájdalom és rekedtség kísérheti. Segíthet, ha az egyes adagok belégzése után azonnal kiöblíti a száját vízzel, majd kiköpi a vizet, és/vagy fogat mos. Kezelőorvosa gombaellenes gyógyszert írhat fel a szájpenész kezelésére.
- Ízületi fájdalom, ízületi duzzanat és izomfájdalom.
- Izomgörcsök.

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél a következő mellékhatások is előfordultak:

- Tüdőgyulladás (pneumónia) és hörghurut (bronchitisz) (együttesen tüdőfertőzések). Forduljon kezelőorvosához, ha az Aerivio Spiromax alkalmazása közben az alábbi tünetek bármelyikét észleli, mert tüdőfertőzésre utalhatnak: láz vagy hidegrázás; fokozott köpettermelés, a köpet színének megváltozása; erősödő köhögés vagy fokozódó légzési nehezítettség.
- Véraláfutások és csonttörések.
- Az orrmelléküregek gyulladása (szinuszitisz; feszítő, teli érzés az orrban, az arcban vagy a szemek mögött, néha lüktető fájdalommal).
- A vér káliumszintjének csökkenése (szabálytalan szívverést, izomgyengeséget és izomgörcsöket okozhat).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vércukorszint-emelkedés (hiperglikémia). Ha Ön cukorbeteg, gyakrabban kell ellenőrizni a vércukorszintjét, és esetleg módosítani kell a megszokott antidiabetikus kezelését.
- Szürkehályog (a szemlencse elhomályosodása).
- Nagyon gyors szívverés (tachikardia).
- Remegés (tremor) és gyors vagy szabálytalan szívverés (palpitáció) – általában ártalmatlanok, és a kezelés folyamán csökkennek.
- Mellkasi fájdalom.
- Szorongás (főleg gyermekeknél fordul elő a gyógyszer-kombináció alacsonyabb adagban történő rendelésekor).
- Alvászavarok.
- Allergiás bőrkiütés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- **Légzési nehezítettség vagy sípoló légzés, ami súlyosbodik közvetlenül az Aerivio Spiromax belégzése után.** Ilyen esetben **hagyja abba az Aerivio Spiromax inhalátor alkalmazását.** A légzés könnyítésére használja a gyorsan ható rohamoldó inhalátorát, és **azonnal forduljon a kezelőorvosához.**
- Az Aerivio Spiromax befolyásolhatja a szervezet normális szteroidhormon-termelését, különösen nagy adagok tartós alkalmazása esetén. Ennek következménye lehet:
 - gyermekeknél és serdülőknél a növekedés lelassulása,
 - csontritkulás,
 - zöldhályog (glaukóma),
 - testtömeg-gyarapodás,
 - kikerekedett arc („holdvilágarc”) (Cushing-szindróma).

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, figyelve ezen mellékhatások lehetőségére és arra, hogy Ön ezt a gyógyszer-kombinációt mindig az asztma kezeléséhez szükséges lehető legalacsonyabb adagban kapja.

- Viselkedési változások, például szokatlan aktivitás vagy ingerlékenység (főleg gyermekeknél fordul elő a gyógyszer-kombináció alacsonyabb adagban történő rendelésekor).
- Szabálytalan vagy számfeletti szívverés (együttesen szívritmuszavarok [arritmiák]). Említse meg kezelőorvosának, de ne hagyja abba az Aerivio Spiromax alkalmazását, hacsak kezelőorvosa nem mondja.
- A nyelőcső gombás fertőzése (kandidiázis), amely nyelési nehezítettséggel járhat.

Gyakorisága nem ismert, de szintén előfordulhat:

- Depresszió vagy agresszió (főleg gyermekeknél fordul elő a gyógyszer-kombináció alacsonyabb adagban történő rendelésekor).
- Homályos látás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aerivio Spiromaxot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az inhalátor címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25°C-on tárolandó. **A fóliaborítás eltávolítása után a szájfeltét kupakját zárva kell tartani.**
- **A fóliaborítás eltávolítása után 3 hónapon belül fel kell használni.** A fóliatasak felnyitásának dátumát jegyezze fel az inhalátor címkéjére.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aerivio Spiromax?

- A készítmény hatóanyagai a szalmeterol és a flutikazon-propionát. Minden kimért adag 50 mikrogramm szalmeterolt (szalmeterol-xinafoát formájában) és 500 mikrogramm

- flutikazon-propionátot tartalmaz. Minden kiáramló (a szájfeltétet elhagyó) adag 45 mikrogramm szalmeterolt (szalmeterol-xinafoát formájában) és 465 mikrogramm flutikazon-propionátot tartalmaz.
- Egyéb összetevő a laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „Az Aerivio Spiromax laktózt tartalmaz”).

Milyen az Aerivio Spiromax külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aerivio Spiromax egy inhalációs por.

Minden egyes Aerivio Spiromax inhalátor 60 adagot tartalmaz. Az inhalátor maga fehér színű, a szájfeltéten félig átlátszó sárga kupakkal.

1 vagy 3 inhalátort tartalmazó csomag. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

(Csak Lengyelország esetén) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

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

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.