

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aerivio Spiromax 50 mikrogrami/500 mikrogrami inhalācijas pulveris

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra nomērītā deva satur 50 mikrogramus salmeterola (*salmeterolum*) (salmeterola ksinafoāta veidā) un 500 mikrogramus flutikazona propionāta (*fluticasoni propionas*).

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 45 mikrogramus salmeterola (*salmeterolum*) (salmeterola ksinafoāta veidā) un 465 mikrogramus flutikazona propionāta (*fluticasoni propionas*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra deva satur aptuveni 10 miligramus laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris.

Balts pulveris.

Balts inhalators ar daļēji caurspīdīgu, dzeltenu iemutņa vāku.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aerivio Spiromax ir paredzēts lietošanai tikai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

Astma

Aerivio Spiromax ir paredzēts regulārai ārstēšanai pacientiem ar smagiem astmas simptomiem, ja nepieciešams lietot kombinētas zāles (inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības β_2 agonistu):

- pacientiem, kuriem nav panākta pietiekama astmas kontrole, lietojot kombinētas zāles ar vajākas darbības kortikosteroīdu
- vai
- pacientiem, kuriem jau panākta astmas simptomu kontrole, lietojot inhalējamo kortikosteroīdu lielā devā un ilgstošas darbības β_2 agonistu.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Aerivio Spiromax ir paredzēts simptomātiskai ārstēšanai pacientiem ar HOPS, kuriem $FEV_1 < 60\%$ no paredzētās normas (pirms bronhodilatatora lietošanas), anamnēzē ir atkārtoti paasinājumi un, neskatoties uz saņemto regulāro bronhodilatatoru terapiju, saglabājas nopietni simptomi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Aerivio Spiromax ir paredzēts lietošanai tikai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

Aerivio Spiromax nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem.

Devas

Lietošanas veids: inhalācijām

Pacienti ir jābrīdina, ka optimāla ieguvuma panākšanai Aerivio Spiromax jālieto katru dienu, pat ja tiem nav simptomu.

Pacientiem jāatrodas regulārā ārsta uzraudzībā, lai nodrošinātu optimālākās salmeterola/flutikazona propionāta inhalatora devas saņemšanu, kuru drīkst mainīt tikai saskaņā ar ārsta norādījumiem. **Deva ir jātitrē līdz mazākajai devai, pie kuras tiek saglabāta efektīva simptomu kontrole.** Aerivio Spiromax tirgū nav pieejams devā, kas mazāka par 50/500 mikrogramiem. Ja ir lietderīgi titrēt līdz vajākas darbības devai, kas Aerivio Spiromax gadījumā nav pieejama, nepieciešama nomaiņa uz alternatīvu salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombinētām zālēm, kas satur mazāku inhalējamā kortikosteroīda devu.

Pacientiem jādod tads salmeterola/flutikazona propionāta inhalators, kura flutikazona propionāta devas stiprums atbilst slimības smaguma pakāpei. Aerivio Spiromax ir piemērots tikai ārstēšanai pacientiem ar smagiem astmas simptomiem. Ja atsevišķam pacientam nepieciešamas devas, kas neatbilst ieteicamajai shēmai, jāparaksta atbilstošas β_2 agonista un/vai kortikosteroīda devas.

Ieteicamās devas:

Astma

Pieaugušie vecumā no 18 gadiem.

Viena inhalācija (50 mikrogrami salmeterola un 500 mikrogrami flutikazona propionāta) divas reizes dienā.

Pēc astmas simptomu kontroles panākšanas ārstēšana jāpārskata un jāapsver nomaiņa uz alternatīvām salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombinētām zālēm, kas satur mazāku inhalējamā kortikosteroīda devu un vēlāk pāreja uz inhalējamā kortikosteroīda monoterapiju. Samazinot zāļu devu, ir svarīgi regulāri novērtēt pacientu stāvokli.

Lietojot sākotnējā balstterapijā gadījumos, kad iztrūkst viens vai divi smaguma kritēriji, nav pierādīts acīmredzams ieguvums, salīdzinot ar inhalējamo flutikazona propionātu monoterapijā. Kopumā inhalējamie kortikosteroīdi joprojām ir pirmās izvēles terapija lielākajai daļai pacientu.

Aerivio Spiromax ir paredzēts ārstēšanai tikai pacientiem ar smagiem astmas simptomiem. To nav ieteicams lietot ārstēšanai pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem astmas simptomiem vai sākotnējā terapijā pacientiem ar smagiem astmas simptomiem, ja vien iepriekš nav konstatēta vajadzība pēc kortikosteroīda lietošanas tik lielā devā kopā ar ilgstošas darbības β_2 agonistu.

Aerivio Spiromax nav paredzēts astmas ārstēšanai, kad pirmo reizi nepieciešams sākt lietot salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombinētās zāles. Sākot ārstēšanu, nepieciešams lietot fiksētu devu kombinētās zāles ar mazāku kortikosteroīda devu, kas vēlāk tiks titrēta līdz lielākai devai, lai panāktu astmas simptomu kontroli. Pēc astmas simptomu kontroles panākšanas nepieciešams regulārs pacientu novērtējums un zāles jātitrē līdz mazākai inhalējamā kortikosteroīda devai, lai uzturētu slimības simptomu kontroli.

Ir ieteicams noteikt piemēroto inhalējamā kortikosteroīda devu, pirms uzsākt fiksētu devu kombinēto zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem astmas simptomiem.

Pediātriskā populācija

Aerivio Spiromax nav ieteicams lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem. Aerivio Spiromax drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

HOPS

Viena inhalācija (50 mikrogrami salmeterola un 500 mikrogrami flutikazona propionāta) divas reizes dienā.

Īpašas pacientu grupas

Nav nepieciešams pielāgot devu gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Nav pieejami dati par Aerivio Spiromax lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids/norādījumi lietošanai

Spiromax ierīce ir ar ieelpu darbināms inhalators, kas nozīmē, ka, ieelpojot caur iemutni, aktīvās vielas ar ieelpoto gaisu nokļūst pacienta elpceļos. Ir pierādīts, ka pacienti ar smagiem astmas simptomiem un HOPS, veicot spēcīgu ieelpu inhalācijas laikā, spēj radīt pietiekamu ieelpošanas plūsmas ātrumu Spiromax ierīcē, lai plaušas saņemtu terapeitisko devu (skatīt arī 5.1. apakšpunktu – pēdējās piecas rindkopas).

Nepieciešamā apmācība

Aerivio Spiromax jālieto pareizi, lai nodrošinātu efektīvu ārstēšanu. Pacientiem jāiesaka rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju un ievērot tajā minētos norādījumus. Veselības aprūpes speciālistiem, kas paraksta Aerivio Spiromax, ir jānodrošina apmācība par tā lietošanu visiem pacientiem. Tas vajadzīgs, lai pārliecinātos, ka pacienti saprot, kā pareizi lietot inhalatoru, un zina par nepieciešamību veikt spēcīgu ieelpu inhalācijas laikā, lai saņemtu nepieciešamo devu. Lai nodrošinātu optimālu devu, ir svarīgi spēcīgi ieelpot.

Aerivio Spiromax lietošana ietver trīs vienkāršas darbības: atvērt, ieelpot un aizvērt, kā aprakstīts tālāk.

Atvērt: turiet Spiromax ar iemutņa vāku uz leju un atveriet iemutņa vāku, noliecot to uz leju, līdz tas ir pilnībā atvērts un atskan viens klikšķis.

Ieelpot: viegli izelpojiet (ciktāl tas ir ērti). Neizelpojiet caur inhalatoru. Ievietojiet iemutni starp zobiem, sakļaujiet lūpas ap to, bet nesakodiet inhalatora iemutni. Ieelpojiet caur iemutni **spēcīgi** un dziļi. Izņemiet Spiromax ierīci no mutes un aizturiet elpu 10 sekundes vai tik ilgi, cik tas ir ērti.

Aizvērt: viegli izelpojiet un aizveriet iemutņa vāku.

Pacientiem nekad nevajadzētu bloķēt gaisa atveres vai izelpot caur Spiromax inhalatoru, gatavojoties solim „Ieelpot”. Inhalators pirms lietošanas nav jāsakrata.

Pacientiem jāiesaka pēc inhalācijas izskalot muti ar ūdeni un izspļaut to, un/vai iztīrīt zobus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Palīgvielas laktozes dēļ pacienti var sajust garšu Aerivio Spiromax lietošanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Astma

Aerivio Spiromax ir paredzēts lietošanai tikai pacientiem ar smagiem astmas simptomiem. To nedrīkst lietot akūtu astmas simptomu novēršanai, kad nepieciešams ātras un īslaicīgas darbības bronhodilatators. Pacientiem jānorāda, ka viņiem vienmēr jābūt pieejamam inhalatoram, kurš jālieto akūtas astmas lēkmes novēršanai.

Pacienti nedrīkst uzsākt Aerivio Spiromax lietošanu slimības paasinājuma laikā vai laikā, kad vērojama astmas būtiska pastiprināšanās vai akūts paasinājums.

Aerivio Spiromax lietošanas laikā var rasties smagas ar astmu saistītas nevēlamās blakusparādības un astmas paasinājumi. Pacienti jādūdz turpināt terapiju, taču meklēt medicīnisku palīdzību, ja pēc Aerivio Spiromax lietošanas uzsākšanas joprojām neizdodas kontrolēt astmas simptomus vai simptomi pastiprinās.

Pastiprināta atvieglotā zāļu (īslaicīgas darbības bronhodilatatoru) lietošana vai samazināta atbildes reakcija pret atvieglotajām zālēm liecina par kontroles pavājināšanos, un ārstam šādi pacienti atkārtoti jāizmeklē.

Pēkšņa un progresējoša astmas kontroles pasliktināšanās var būt bīstama dzīvībai, un šādiem pacientiem steidzami nepieciešams medicīniskais novērtējums. Jāapsver iespēja pastiprināt kortikosteroīdu terapiju.

Pēc astmas simptomu kontroles panākšanas jāapsver pakāpeniska inhalējamā kortikosteroīda devas mazināšana un tālāk nomaina uz alternatīvām salmeterola un flutikazona propionāta fiksētu devu kombinētām zālēm ar mazāku inhalējamā kortikosteroīda devu. Samazinot zāļu devu, ir svarīgi regulāri novērtēt pacientu stāvokli. Jāizmanto mazākā inhalējamā kortikosteroīda deva.

HOPS

HOPS pacientiem paasinājumu laikā parasti ir paredzēta ārstēšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem, tāpēc pacientiem ir jānorāda griezties pēc medicīniskās palīdzības, ja Aerivio Spiromax lietošanas laikā simptomi pastiprinās.

Terapijas pārtraukšana

Pacienti ar astmu nedrīkst pēkšņi pārtraukt Aerivio Spiromax lietošanu paasinājumu riska dēļ. Terapija jāsamazina pakāpeniski ārsta uzraudzībā. Pacienti ar HOPS terapijas pārtraukšana var būt saistīta arī ar simptomātisku dekompensāciju, tāpēc nepieciešama ārsta uzraudzība.

Piesardzība īpašu slimību gadījumā

Aerivio Spiromax jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi, sēnīšu, vīrusu vai citu ierosinātāju izraisītām elpceļu infekcijām. Ja nepieciešams, nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Retos gadījumos Aerivio Spiromax var izraisīt sirds aritmijas, piemēram, supraventrikulāru tahikardiju, ekstrasistoles un priekškambaru mirdzēšanu kā arī nelielu īslaicīgu kālija līmeņa samazināšanos serumā, ja lietotas lielas terapeitiskas devas. Aerivio Spiromax piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem vai sirds ritma traucējumiem, pacientiem ar cukura diabētu, tireotoksikozi, nenovērstu hipokaliēmiju un pacientiem, kuriem ir nosliece uz zemu kālija līmeni serumā. Ir saņemti ļoti reti ziņojumi par glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tas jāņem vērā, parakstot zāles pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē.

Paradoksālas bronhu spazmas

Var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālās bronhu spazmas reaģē uz ātras darbības bronhodilatatoru, un to jālieto uzreiz. Nekavējoties jāpārtrauc Aerivio Spiromax lietošana, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk alternatīva terapija.

Bēta-2 adrenoreceptoru agonisti

Ziņots par β_2 agonistu terapijas farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvē un galvassāpēm, bet tām bija tendence būt pārejošām un regulāras terapijas laikā mazināties.

Sistēmiskā iedarbība

Sistēmiskā iedarbība iespējama visiem inhalējamajiem kortikosteroīdiem, galvenokārt lietojot lielas devas ilgstošā laika periodā. Šī iedarbība ir daudz retāka nekā lietojot perorālos kortikosteroīdus. Iespējamie sistēmiskie efekti var būt Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, kaulu minerālā blīvuma samazināšanās, katarakta un glaukoma, un vēl retāk – virkne psihisku vai uzvedības traucējumu, tajā skaitā psihomatora hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte (īpaši bērniem) (informāciju par inhalējamo kortikosteroīdu sistēmisko iedarbību uz bērniem un pusaudžiem skatīt tālāk zem apakšvirsraksta „Pediatriskā populācija”). **Tādēļ ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta**

stāvokli un samazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu līdz mazākajai devai, pie kuras saglabājas efektīva astmas kontrole.

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamās cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Virsnieru dziedzeru darbība

Ilgstoši ārstējot pacientus ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām, var rasties virsnieru dziedzeru darbības nomākums un akūta virsnieru dziedzeru krīze. Ļoti reti virsnieru dziedzeru nomākuma un akūtas virsnieru dziedzeru krīzes gadījumi aprakstīti, lietojot flutikazona propionātu devā no 500 līdz 1 000 mikrogramiem. Situācijas, kas var izraisīt akūtu virsnieru dziedzeru krīzi, ir traumas, operācijas, infekcijas vai strauja devas samazināšana. Novērojami simptomi parasti ir neizteikti, var būt anoreksija, sāpes vēderā, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, hipotensija, apziņas traucējumi, hipoglikēmija un krampju lēkmes. Stresa periodos un plānveida operāciju gadījumos ir jāapsver papildu sistēmisko kortikosteroīdu lietošana.

Inhalējamā flutikazona propionāta terapijas rezultātā vajadzētu mazināties nepieciešamībai pēc perorālo steroīdu lietošanas, bet pacientiem, kuriem terapija tiek nomainīta no perorāliem uz inhalējamiem steroīdiem, diezgan ilgi var saglabāties virsnieru rezervju traucējumu risks. Tāpēc ārstējot šos pacientus, jāievēro īpaša piesardzība un regulāri jākontrolē virsnieru dziedzeru funkcija. Riskam var būt pakļauti arī pacienti, kuriem iepriekš bijusi nepieciešama neatliekama terapija ar lielām kortikosteroīdu devām. Par šo reziduālo traucējumu iespējamību vienmēr jāatceras neatliekamās un plānveida situācijās, kas var izraisīt stresu, un jāapsver piemērota kortikosteroīdu terapija. Pirms plānveida procedūrām var būt nepieciešama speciālista konsultācija par virsnieru darbības traucējumu pakāpi.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Ritonavīrs var ievērojami palielināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Tādēļ jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pacientam ir lielāks par sistēmiskas kortikosteroīdu terapijas radīto blakusparādību risku. Sistēmisku nevēlamo blakusparādību risks ir paaugstināts arī gadījumos, kad flutikazona propionāts tiek kombinēts ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sistēmisku ketokonazolu nozīmīgi palielina salmeterola sistēmisko iedarbību. Tas var izraisīt sistēmisko blakusparādību (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības palielināšanos. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas terapijas ar ketokonazolu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, izņemot gadījumus, kad ieguvumi atsver iespējamo salmeterola terapijas sistēmisko nevēlamo blakusparādību riska paaugstināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Elpceļu infekcijas

TORCH pētījumā pacientiem ar HOPS, kuri saņēma salmeterolu/flutikazona propionātu devā 50/500 mikrogrami divas reizes dienā, par dziļo elpceļu infekcijām (īpaši pneimoniju un bronhītu) ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma placebo; to pašu novēroja arī SCO40043 un SCO100250 pētījumos, kuros mazākā salmeterola/flutikazona propionāta deva, proti, 50/250 mikrogrami divas reizes dienā (deva, kas nav apstiprināta pacientiem ar HOPS), tika salīdzināta tikai ar salmeterola lietošanu devā 50 mikrogrami divas reizes dienā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Līdzīgs pneimoniju biežums salmeterola/flutikazona propionāta grupā tika novērots visos pētījumos. TORCH pētījumā vislielākais pneimonijas rašanās risks neatkarīgi no veiktās ārstēšanas bija gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar mazāku ķermeņa masas indeksu ($<25 \text{ kg/m}^2$) un pacientiem ar ļoti smagu slimību ($\text{FEV}_1 < 30\%$ no paredzētā).

Ārstiem jāatceras par iespējamo pneimonijas un citu dziļo elpceļu infekciju rašanos pacientiem ar HOPS, jo šādu infekciju un slimības paasinājuma klīniskās pazīmes bieži ir līdzīgas. Ja pacientam ar smagu HOPS bijusi pneimonija, ārstēšana ar Aerivio Spiromax atkārtoti jāizvērtē.

Pneimonija pacientiem ar HOPS

Lietojot inhalējamās kortikosteroīdus, pacientiem ar HOPS biežāk ziņots par pneimoniju, ieskaitot pneimoniju, kuras gadījumā nepieciešama hospitalizācija. Ir pierādījumi par paaugstinātu pneimonijas risku, palielinot steroīdu devu, bet ne visos pētījumos pārliecinoši iegūts šāds secinājums.

Nav pārliecinošu klīnisko pierādījumu par pneimonijas riska atšķirībām starp dažādiem vienas klases inhalējamiem kortikosteroīdiem.

Ārstiem jāatceras par iespējamo pneimonijas rašanos pacientiem ar HOPS, jo šādu infekciju un HOPS simptomu paasinājuma klīniskās pazīmes bieži ir līdzīgas. Ja pacientam ar smagu HOPS bijusi pneimonija, ārstēšana ar Aerivio Spiromax atkārtoti jāizvērtē.

Pneimonijas riska faktori pacientiem ar HOPS ir pašreizēja smēķēšana, vecums, mazs ķermeņa masas indekss (KMI) un smagas pakāpes HOPS.

Etniskās populācijas

Plašā klīniskā pētījumā (Salmeterola daudzcentru astmas pētījums (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART)) iegūtie dati liecināja, ka afroamerikāņu izcelsmes pacientiem, lietojot salmeterolu, bija paaugstināts ar elpošanas sistēmu saistītu smagu blakusparādību vai nāves risks, salīdzinot ar placebo (skatīt 5.1 apakšpunktu). Nav zināms, vai to izraisīja farmakoģenētiski vai citi faktori. Tāpēc pacientiem ar afrikāņu vai afrokarībiešu izcelsmi jāiesaka turpināt ārstēšanu un lūgt padomu ārstam, ja Aerivio Spiromax lietošanas laikā netiek panākta astmas simptomu kontrole vai simptomi pastiprinās.

Pediatriskā populācija

Aerivio Spiromax nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Īpašam riskam var būt pakļauti bērni un pusaudži līdz 16 gadu vecumam, kuri lieto lielas flutikazona propionāta devas (parasti $\geq 1\,000$ mikrogrami dienā). Var rasties sistēmiska iedarbība, jo īpaši, ja parakstīta lielu devu ilgstoša lietošana. Iespējamie sistēmiskie efekti ir Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, akūta virsnieru dziedzeru krīze un augšanas aizture bērniem un pusaudžiem un retāk dažādi psiholoģiski vai uzvedības efekti, tajā skaitā psihomotorā hiperaktivitāte, miega traucējumi, trauksme, depresija vai agresivitāte. Jāapsver bērna vai pusaudža nosūtīšana pie bērnu pulmonologa. Ieteicams regulāri sekot līdzi auguma garumam bērniem, kuri ilgstoši lieto inhalējamās kortikosteroīdus. Inhalējamo kortikosteroīdu deva vienmēr jāsamazina līdz mazākajai devai, ar kādu tiek saglabāta efektīva astmas kontrole.

Mutes dobuma infekcijas

Zāļu sastāvā esošais flutikazona propionāts dažiem pacientiem var izraisīt balss aizsmakumu un mutes dobuma un rīkles, reti, barības vada, kandidozi (piena sēnīti). Gan aizsmakuma, gan kandidozes sastopamību var mazināt, izskalojot muti ar ūdeni un to izspļaujot, un/vai iztīrot zobus pēc zāļu lietošanas. Simptomātisku mutes dobuma un rīkles kandidozi var ārstēt ar lokāliem pretsēnīšu līdzekļiem, turpinot Aerivio Spiromax lietošanu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Pacientiem ar smagu laktozes nepanesamību šīs zāles vajadzētu lietot piesardzīgi, un šīs zāles nevajadzētu lietot ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju. Palīgviela laktoze var saturēt nelielu daudzumu piena olbaltumvielu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas cilvēkiem ar smagu paaugstinātu jutību vai alerģiju pret piena olbaltumvielām.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Bēta adrenoblokatori var mazināt vai antagonizēt salmeterola iedarbību. No neselektīvas un selektīvas darbības β blokatoru lietošanas jāizvairās, ja vien nav pārliecinošu iemeslu to lietošanai. β_2 agonistu terapija var izraisīt iespējami būtisku hipokaliēmiju. Akūtu smagu astmas simptomu gadījumā ieteicama īpaša

piesardzība, jo šo ietekmi var pastiprināt lietošana vienlaicīgi ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskiem līdzekļiem.

Lietojot vienlaicīgi ar citiem β -adrenerģiskiem līdzekļiem, iespējama savstarpēji papildinoša ietekme.

Salmeterols

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Lietojot vienlaicīgi ar ketokonazolu (400 mg iekšķīgi reizi dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalāciju veidā divas reizes dienā) 15 veseliem cilvēkiem 7 dienas, nozīmīgi palielinājās salmeterola koncentrācija plazmā (C_{max} palielinājās 1,4 reizes, un AUC palielinājās 15 reizes). Tas var izraisīt citu salmeterola terapijas sistēmisko blakusparādību (piemēram, QTc intervāla pagarināšanās un sirdsklauvju) sastopamības palielināšanos, salīdzinot ar salmeterola vai ketokonazola atsevišķu lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu, glikozes līmeni un kālija līmeni asinīs. Lietojot vienlaicīgi ar ketokonazolu, salmeterola eliminācijas pusperiods un salmeterola uzkrāšanās atkārtotas lietošanas gadījumā nepalielinājās.

Jāizvairās no vienlaicīgas ketokonazola lietošanas, izņemot gadījumus, kad ieguvums attaisno iespējami paaugstināto salmeterola terapijas sistēmiskās iedarbības risku. Ir sagaidāms līdzīgs mijiedarbības risks arī ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itraconazolu, telitromicīnu, ritonavīru).

Vidēji spēcīgi CYP 3A4 inhibitori

Lietojot vienlaicīgi ar eritromicīnu (500 mg iekšķīgi trīs reizes dienā) un salmeterolu (50 mikrogramus inhalāciju veidā divas reizes dienā) 15 veseliem cilvēkiem 6 dienas, nedaudz, bet statistiski nenozīmīgi palielinājās salmeterola koncentrācija (C_{max} – 1,4 reizes un AUC – 1,2 reizes). Lietošana vienlaicīgi ar eritromicīnu nebija saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

Flutikazona propionāts

Normālos apstākļos pēc inhalācijas tiek panākta zema flutikazona propionāta koncentrācija plazmā, ko nodrošina plašais pirmā loka metabolisms un augstais sistēmiskais klīrenss, ko mediē citohroms P450 3A4 zarnās un aknās. Tādēļ klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, ko nosaka flutikazona propionāts, ir maz ticama.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar flutikazona propionāta intranazālu lietošanu veseliem cilvēkiem ritonavīrs (spēcīgs citohroma P450 3A4 inhibītors) 100 mg divas reizes dienā vairākus simtus reižu palielināja flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā, rezultātā ievērojami samazinot kortizola līmeni serumā. Nav informācijas par šo mijiedarbību, lietojot inhalējamo flutikazona propionātu, tomēr ir sagaidāma būtiska flutikazona propionāta līmeņa paaugstināšanās plazmā. Ir saņemti ziņojumi par Kušinga sindromu un virsnieru dziedzeru darbības nomākumu. No šādas kombinācijas lietošanas jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver paaugstināto sistēmisko glikokortikoīdu nevēlamo blakusparādību risku.

Nelielā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem nedaudz vajākais CYP3A inhibitors ketokonazols palielināja flutikazona propionāta iedarbību pēc vienreizējas inhalācijas par 150%. Tas izraisīja lielāku kortizola līmeņa samazināšanos plazmā nekā tikai flutikazona propionāta lietošanas gadījumā. Paredzams, ka vienlaicīga ārstēšana ar citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, itraconazolu, un vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, eritromicīnu, palielinās flutikazona propionāta sistēmisko iedarbību un sistēmisku nevēlamo blakusparādību risku. Ieteicams ievērot piesardzību un, ja iespējams, izvairīties no ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm.

Paredzams, ka vienlaicīga ārstēšana ar CYP3A inhibitoriem, ieskaitot kobicistatu saturošas zāles, palielina sistēmisko blakusparādību risku. No zāļu kombinācijas būtu jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver paaugstinātu sistēmisko kortikosteroīdu blakusparādību risku, un šādā gadījumā pacientiem ir jāuzrauga sistēmiskas kortikosteroīdu blakusparādības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par vidēju skaitu (no 300 – 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda salmeterola un flutikazona propionāta radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti pēc β_2 -adrenoreceptoru agonistu un glikokortikosteroīdu lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Aerivio Spiromax lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt vienīgi tad, ja paredzamais ieguvums mātei ir lielāks par jebkādu iespējamo risku auglim.

Ārstējot sievietes grūtniecības laikā, jālieto mazākā efektīvā flutikazona propionāta deva, kāda nepieciešama, lai saglabātu atbilstošu astmas kontroli.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai salmeterols un flutikazona propionāts, un to metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pētījumi pierāda, ka salmeterols un flutikazona propionāts, un to metabolīti izdalās žurku mātišu pienā.

Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Aerivio Spiromax, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par cilvēkiem. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka salmeterols un flutikazona propionāts neietekmē fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aerivio Spiromax neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tā kā Aerivio Spiromax satur salmeterolu un flutikazona propionātu, paredzamas tāda paša veida un smaguma nevēlamās blakusparādības, kādas novērotas katrai no šīm aktīvajām vielām. Lietojot kopā abas aktīvās vielas, nav novērotas papildus nevēlamās blakusparādības.

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, kas ir bijušas saistītas ar salmeterolu un flutikazona propionātu, ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Biežums ir noteikts pēc klīnisko pētījumu datiem. Sastopamība placebo grupā netika ņemta vērā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Mutes dobuma un rīkles kandidoze	Bieži
	Pneimonija (HOPS pacientiem)	Bieži ^{1,3,5}
	Bronhīts	Bieži ^{1,3}
	Barības vada kandidoze	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas ar šādām izpausmēm: ādas paaugstinātas jutības reakcijas;	Retāk

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
	angioedēma (galvenokārt sejas un mutes dobuma un rīkles tūska);	Reti
	elpošanas sistēmas simptomi (elpas trūkums);	Retāk
	elpošanas sistēmas simptomi (bronhu spazmas);	Reti
	anafilaktiskas reakcijas, tajā skaitā anafilaktisks šoks.	Reti
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem, kaulu minerālā blīvuma samazināšanās	Reti ⁴
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija Hiperglikēmija	Bieži ³ Retāk ⁴
Psihiskie traucējumi	Trauksme Miega traucējumi Uzvedības pārmaiņas, tajā skaitā pārmērīga psihomotorā aktivitāte un aizkaitināmība (galvenokārt bērniem) Depresija, agresivitāte (galvenokārt bērniem)	Retāk Retāk Reti Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Trīce	Ļoti bieži ¹ Retāk
Acu bojājumi	Katarakta Glaukoma Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)	Retāk Reti ⁴ Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves Tahikardija Sirds darbības ritma traucējumi (tajā skaitā supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistoles) Priekškambaru mirdzēšana Stenokardija	Retāk Retāk Reti Retāk Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes	Nazofaringīts Rīkles kairinājums	Ļoti bieži ^{2,3} Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
slimības	Aizsmakums/disfonija Sinusīts Paradoksālas bronhu spazmas	Bieži Bieži ^{1,3} Reti ⁴
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Bieži ^{1,3}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu krampji Traumatiski lūzumi Artralģija Mialģija	Bieži Bieži ^{1,3} Bieži Bieži

1. Novērots bieži, lietojot placebo
2. Novērots ļoti bieži, lietojot placebo
3. Novērots 3 gadu laikā HOPS pētījumā
4. Skatīt 4.4. apakšpunktu
5. Skatīt 5.1. apakšpunktu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ziņots par β_2 agonistu terapijas farmakoloģiskām blakusparādībām, piemēram, trīci, sirdsklauvē un galvassāpēm, bet tām bija tendence būt pārejošām un regulāras terapijas laikā mazināties.

Tāpat kā lietojot citus inhalācijas terapijas līdzekļus, var rasties paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Paradoksālās bronhu spazmas reaģē uz ātras darbības bronhodilatatoru, un to jālieto uzreiz. Nekavējoties jāpārtrauc Aerivio Spiromax lietošana, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāsāk alternatīva terapija.

Zāļu sastāvā esošais flutikazona propionāts dažiem pacientiem var izraisīt balss aizsmakumu un mutes dobuma un rīkles, un, reti, barības vada kandidozi (piena sēnīti). Gan aizsmakumu, gan mutes dobuma un rīkles kandidozes sastopamību var mazināt, izskalojot muti ar ūdeni un to izspļaujot, un/vai iztīrot zobus pēc zāļu lietošanas. Simptomātisku mutes dobuma un rīkles kandidozi var ārstēt ar lokāliem pretsēnīšu līdzekļiem, turpinot Aerivio Spiromax lietošanu.

Pediatriskā populācija

Aerivio Spiromax nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Iespējamās sistēmiskās blakusparādības šajās vecuma grupās ir Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru nomākums un augšanas aizture bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bērniem var būt arī trauksme, miega traucējumi un uzvedības pārmaiņas, arī pārmērīga aktivitāte un aizkaitināmība.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati no klīniskajiem pētījumiem par Aerivio Spiromax pārdozēšanu nav pieejami, tomēr tālāk ir sniegti dati par abu aktīvo vielu pārdozēšanu.

Salmeterols

Salmeterola pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir reibonis, sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās, trīce, galvassāpes un tahikardija. Ja Aerivio Spiromax terapija jāpārtrauc šo zāļu sastāvā esošā β -agonista pārdozēšanas dēļ, jāapsver iespēja to aizstāt ar atbilstošu steroīdu terapiju. Var rasties arī hipokaliēmija, tādēļ jākontrolē kālija līmenis serumā. Jāapsver kālija lietošana papildus.

Flutikazona propionāts

Akūta: akūta lielāku par ieteicamajām flutikazona propionāta devu inhalēšana var izraisīt īslaicīgu virsnieru dziedzeru darbības nomākumu. Šādos gadījumos neatliekami pasākumi nav nepieciešami, jo virsnieru dziedzeru darbība atjaunojas dažu dienu laikā, ko apliecina kortizola mērījumi plazmā.

Hroniska pārdozēšana: jākontrolē virsnieru dziedzeru rezerves un var būt nepieciešama terapija ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Kad stāvoklis stabilizēts, ārstēšana jāturpina ar inhalējamiem kortikosteroīdiem ieteiktajā devā. Skatīt 4.4. apakšpunktu: „Virsnieru dziedzeru darbība”.

Flutikazona propionāta akūtas un hroniskas pārdozēšanas gadījumā jāturpina Aerivio Spiromax terapiju devā, kas nepieciešama simptomu kontrolei.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai: adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar kortikosteroīdiem vai citām zālēm, izņemot antiholīnērgiskos līdzekļus. ATĶ kods: R03AK06

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Aerivio Spiromax satur salmeterolu un flutikazona propionātu, kuriem piemīt atšķirīgs darbības mehānisms. Tālāk aprakstīts abu aktīvo vielu darbības mehānisms.

Salmeterols

Salmeterols ir selektīvs ilgstošas iedarbības (12 stundas) β_2 -adrenoreceptoru agonists, ar garu sānu ķēdi, kas saistās pie receptora ārējās daļas.

Salmeterols nodrošina ilgstošāku bronhodilatāciju, kas ilgst vismaz 12 stundas, nekā ieteicamās konvencionālās īslaicīgas iedarbības β_2 agonistu devas.

Flutikazona propionāts

Flutikazona propionātam ieteicamās inhalējamās devās piemīt glikokortikoīdiem raksturīgā pretiekaisuma iedarbība plaušās, kuras rezultāts ir samazināti astmas simptomi un paasinājumi, bet bez nevēlamās iedarbības, kādu novēro kortikosteroīdu sistēmiskas lietošanas gadījumā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tālāk aprakstītie pētījumi (GOAL, TORCH un SMART) tika veikti ar vienām fiksētu devu kombinētām zālēm, salmeterola ksinofoātu un flutikazona propionātu, bet pētīja iepriekš reģistrētas zāles; aprakstītie pētījumi netika veikti ar Aerivio Spiromax.

Salmeterols/flutikazona propionāts – klīniskie pētījumi astmas slimniekiem

Divpadsmit mēnešus ilgā pētījumā (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) 3 416 pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar persistējošu astmu tika salīdzināta salmeterola/flutikazona propionāta un tikai inhalējamā kortikosteroīda (flutikazona propionāta) drošums un efektivitāte, lai noteiktu, vai ir iespējams sasniegt astmas ārstēšanas mērķus. Ik pēc 12 nedēļām veica augšupejošu ārstēšanas titrēšanu, līdz bija panākta *pilnīga kontrole*** vai pētāmo zāļu lielākā deva. GOAL pētījumā pierādīja, ka kontrole pār astmu tika panākta lielākam skaitam ar salmeterolu/flutikazona propionātu ārstēto pacientu, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja tikai ar inhalējamo kortikosteroīdu (IKS), un šī kontrole tika panākta, lietojot mazāku kortikosteroīda devu.

**Labu kontroli* pār astmu ātrāk panāca, lietojot salmeterolu/flutikazona propionātu, nevis tikai IKS. Ārstēšanas ilgums, kādā 50% indivīdu tika panākta pirmā *labas kontroles* nedēļa, bija 16 dienas salmeterola/flutikazona propionāta grupā, salīdzinot ar 37 dienām IKS grupā. Ar steroīdiem iepriekš neārstētu astmas slimnieku apakšgrupā laiks līdz individuālai *labi kontrolētai* nedēļai bija 16 dienas salmeterola/flutikazona propionāta grupā, salīdzinot ar 23 dienām pēc ārstēšanas ar IKS.

Kopējie pētījuma rezultāti bija šādi:

Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem pēc 12 mēnešiem bija izdevies panākt labu kontroli (LK)* un pilnīgu kontroli (PK)** pār astmu				
Ārstēšana pirms pētījuma	Salmeterols/FP		FP	
	LK	PK	LK	PK
Bez IKS (tikai īslaicīgas darbības bēta agonisti (ĪDBA))	78%	50%	70%	40%
IKS nelielās devās (≤500 mikrogrami beklometazona dipropionāta (BDP) vai ekvivalents dienā)	75%	44%	60%	28%
IKS vidējās devās (>500 līdz 1 000 mikrogrami BDP vai ekvivalents dienā)	62%	29%	47%	16%
Apkopotie rezultāti visos 3 ārstēšanas līmeņos	71%	41%	59%	28%

**Labi kontrolēta astma* – simptomu novērtējums pārsniedz 1 (simptomu novērtējums 1 definēts kā „simptomi vienu īsu laika brīdi dienas laikā”) ne vairāk par 2 dienām, ĪDBA tiek lietoti ne vairāk par 2 dienām un ne vairāk par 4 reizēm nedēļā, maksimālā izelpas plūsma no rīta ir vismaz 80% no paredzētās, nav mošanās naktī, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kuru dēļ būtu nepieciešama terapijas maiņa.

** *Pilnīgi kontrolēta astma* – nav simptomu, netiek lietoti ĪDBA, maksimālā izelpas plūsma no rīta ir vismaz 80% no paredzētās, nav mošanās naktī, nav paasinājumu un nav blakusparādību, kuru dēļ būtu nepieciešama terapijas maiņa.

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka salmeterolu/flutikazona propionātu 50/100 mikrogrami divas reizes dienā varētu apsvērt kā sākotnējo balstterapiju pacientiem ar vidēji smagu persistējošu astmu, kuriem par būtisku uzskatāma astmas kontroles panākšana īsā laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dubultmaskētā, nejaušinātā paralēlo grupu pētījumā, kurā piedalījās 318 pacienti ar persistējošu astmu, kuru vecums bija ≥18 gadi, divu nedēļu garumā vērtēja divas reizes dienā lietotu divu salmeterola/flutikazona propionāta inhalāciju (dubultas devas) drošumu un panesamību. Pētījumā tika pierādīts, ka katra salmeterola/flutikazona propionāta darbības stipruma inhalāciju skaita dubultošana līdz 14 dienu garumā izraisīja nelielu ar β agonistiem saistīto nevēlamo blakusparādību biežumu (trīce: 1 pacients [1%], salīdzinot ar 0, sirdsklauves: 6 [3%], salīdzinot ar 1 [<1%], muskuļu krampji: 6 [3%], salīdzinot ar 1 [<1%]) un līdzīgu ar inhalējamo kortikosteroīdu lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamību (piemēram, mutes dobuma kandidoze: 6 [6%], salīdzinot ar 16 [8%], aizsmakums: 2 [2%], salīdzinot ar 4 [2%]), salīdzinot ar vienu inhalāciju divas reizes dienā. Ja ārsts apsver iespēju dubultot salmeterola/flutikazona propionāta devu pieaugušiem pacientiem, kuriem nepieciešama īslaicīga (līdz 14 dienas) papildu inhalējamo kortikosteroīdu terapija, jāņem vērā neliels ar β agonistiem saistīto nevēlamo blakusparādību biežuma pieaugums.

Salmeterols/flutikazona propionāts – klīniskie pētījumi HOPS slimniekiem

TORCH bija 3 gadus ilgs pētījums, lai novērtētu ietekmi, kādu uz jebkāda cēloņa mirstību pacientiem ar HOPS atstāj ārstēšana ar salmeterolu/flutikazona propionātu 50/500 mikrogramu devā inhalācijas pulveri divas reizes dienā, salmeterolu 50 mikrogramu devā inhalācijas pulveri divas reizes dienā, salmeterolu/flutikazona propionātu (FP) 500 mikrogramu devā inhalācijas pulveri divas reizes dienā vai placebo. HOPS pacienti, kuriem sākotnējā FEV₁ vērtība (pirms bronhodilatatoru lietošanas) bija <60% no prognozējamās normālās vērtības, tika nejaušināti, lai saņemtu dubultmaskētu zāļu terapiju. Pētījuma laikā pacientiem bija atļauts lietot parasto HOPS terapiju, izņemot citus inhalējamus kortikosteroīdus, ilgstošas darbības bronhodilatatorus un ilgstoši lietojamus sistēmiskos kortikosteroīdus. Neatkarīgi no tā, vai pētījuma zāļu lietošana bija pārtraukta, pēc 3 gadiem dzīvildzes statusu noteica visiem pacientiem. Primārais mērķa kritērijs bija jebkāda cēloņa mirstības samazinājums pēc 3 gadiem salmeterola/flutikazona propionāta grupā, salīdzinot ar placebo grupu.

	Placebo N = 1 524	Salmeterols 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeterola/flutikazona propionāts 50/500 N = 1 533
Mirstība jebkura iemesla dēļ pēc 3 gadiem				
Nāves gadījumu skaits (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Riska attiecība pret placebo (TI) p vērtība	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
Riska attiecība flutikazona propionātam/salmeterolam 500/50 pret abām sastāvdaļām (TI) p vērtība	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Nenozīmīga p vērtība pēc pielāgošanas 2 primārās efektivitātes salīdzinājuma starpposma analīzēm no log-rindas analīzes atbilstoši smēķēšanas stāvoklim

Salīdzinot ar placebo grupu, pacientiem, kuri terapijā lietoja salmeterolu/flutikazona propionātu, 3 gadu laikā tika novērota dzīvildzes pieauguma tendence, tomēr tā nesasniedza statistiski nozīmīgu vērtību $p \leq 0,05$.

Pacientu daļa, kas nomira 3 gadu laikā ar HOPS saistītu iemeslu dēļ, bija 6,0% placebo grupā, 6,1% salmeterola, 6,9% FP un 4,7% salmeterola/flutikazona propionāta grupā.

Salmeterola/flutikazona propionāta (FP) lietošana, salīdzinot ar salmeterolu, FP un placebo lietošanu, būtiski mazināja vidēji smagu un smagu paasinājumu vidējo skaitu gada laikā (vidējais biežums salmeterola/flutikazona propionāta grupā bija 0,85, salīdzinot ar 0,97 salmeterola grupā, 0,93 FP grupā un 1,13 placebo grupā). Tas nozīmē vidēji smagu un smagu paasinājumu biežuma mazināšanos par 25% (95% TI: 19% līdz 31%; $p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, par 12%, salīdzinot ar salmeterolu (95% TI: 5% līdz 19%, $p = 0,002$) un par 9%, salīdzinot ar FP (95% TI: 1% līdz 16%, $p = 0,024$). Salmeterols un FP nozīmīgi mazināja paasināšanās sastopamību, salīdzinot ar placebo, par attiecīgi 15% (95% TI: 7% līdz 22%; $p < 0,001$) un 18% (95% TI: 11% līdz 24%; $p < 0,001$).

Ar veselību saistītas dzīves kvalitātes mērījums, izmantojot Sv. Džordža Elpošanas vērtējuma anketu (*St. Georges Respiratory Questionnaire*, SGRQ), uzlabojās pēc visiem aktīviem terapijas veidiem, salīdzinot ar placebo. Vidējā uzlabošanās 3 gadu laikā ar salmeterolu/flutikazona propionātu, salīdzinot ar placebo, bija -3,1 vienības (95% TI: -4,1 līdz -2,1; $p < 0,001$), salīdzinot ar salmeterolu, bija -2,2 vienības ($p < 0,001$), un, salīdzinot ar FP, bija -1,2 vienības ($p = 0,017$). Par klīniski nozīmīgu tiek uzskatīta samazināšanās par 4 vienībām.

Aprēķinātā pneimonijas iespēja 3 gadu laikā, kas ziņota kā nevēlama blakusparādība, bija 12,3% placebo grupā, 13,3% salmeterola, 18,3% FP un 19,6% salmeterola/flutikazona propionāta grupā (riska attiecība salmeterolam/flutikazona propionātam pret placebo: 1,64, 95% TI: 1,33 līdz 2,01, $p < 0,001$). Pneimonijas izraisītu nāves gadījumu skaits nepalielinājās; nāves gadījumi terapijas laikā, par kuru primāro iemeslu

uzskatīja pneimoniju, bija 7 placebo grupā, 9 salmeterola, 13 FP un 8 salmeterola/flutikazona propionāta grupā. Iespējamu kaulu lūzumu ziņā nebija nozīmīgas atšķirības (5,1% placebo, 5,1% salmeterola, 5,4% FP un 6,3% salmeterola/flutikazona propionāta grupā; riska attiecība salmeterolam/flutikazona propionātam pret placebo: 1,22, 95% TI: 0,87 līdz 1,72, $p=0,248$).

Sešus un 12 mēnešus ilgos placebo kontrolētos pētījumos ir pierādīts, ka salmeterola/flutikazona propionāta 50/500 mikrogramu devas regulāra lietošana uzlabo plaušu funkciju, samazina elpas trūkumu un glābšanas zāļu lietošanu.

Pētījumi SCO40043 un SCO100250 bija nejaušināti, dubultmaskēti, paralēlo grupu, kopijas pētījumi, kuros salīdzināja salmeterola/flutikazona propionāta 50/250 mikrogramu devas divas reizes dienā (šī deva Eiropas Savienībā HOPS ārstēšanai nav apstiprināta) un salmeterola 50 mikrogramu devas divas reizes dienā ietekmi uz vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu gadā pacientiem ar HOPS, kuriem FEV₁ vērtība bija mazāka par 50% no prognozējamās un kuru anamnēzē bija paasinājumi. Vidēji smagu/smagu paasinājumu definēja kā simptomu pastiprināšanos, kuras dēļ bija nepieciešama ārstēšana ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem un/vai antibiotikām vai pacienta stacionēšana.

Šiem pētījumiem bija 4 nedēļu iesākuma periods, kura laikā visi pacienti nemaskētā veidā saņēma salmeterolu/FP 50/250, lai pirms nejaušināšanas uz maskētu pētījuma zāļu lietošanu 52 nedēļu garumā standartizētu HOPS farmakoterapiju un stabilizētu slimību. Pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti, lai lietotu salmeterolu/FP 50/250 (kopējais ITT $n=776$) vai salmeterolu (kopējais ITT $n=778$). Pirms iesākuma perioda pacientiem bija jāpārtrauc lietot iepriekšējās zāles HOPS ārstēšanai, izņemot īslaicīgas darbības bronhodilatatorus. Ārstēšanas laikā nebija atļauts vienlaikus lietot ilgstošas darbības inhalējamus β_2 agonistus un antiholīnērgiskās zāles, salbutamola/ipratropija bromīda kombinācijas, perorālos β_2 agonistus un teofilīnu saturošas zāles. Ievērojot īpašus norādījumus par lietošanu, bija atļauta perorālo kortikosteroīdu un antibiotiku lietošana HOPS paasinājumu ākūtai ārstēšanai. Visā pētījumu laikā pacienti pēc vajadzības lietoja salbutamolu.

Abu pētījumu rezultāti liecināja, ka ārstēšana ar salmeterolu/flutikazona propionātu 50/250 bija saistīta ar ievērojami mazāku vidēji smagu/smagu HOPS paasinājumu biežumu gadā nekā ar salmeterolu (SCO40043: attiecīgi 1,06 un 1,53 uz pacientu gadā, biežuma koeficients 0,70, 95% TI: 0,58 līdz 0,83, $p<0,001$; SCO100250: attiecīgi 1,10 un 1,59 uz pacientu gadā, biežuma koeficients 0,70, 95% TI: 0,58 līdz 0,83, $p<0,001$). Dati par sekundārajiem efektivitātes kritērijiem (laiks līdz pirmajam vidēji smagajam/smagajam paasinājumam, tādu paasinājumu biežums gadā, kad nepieciešama perorāla kortikosteroīdu lietošana, un rīta FEV₁ vērtība pirms zāļu lietošanas) salmeterolam/flutikazona propionātam 50/250 mikrogramu devā divas reizes dienā ir būtiski labāki nekā salmeterolam. Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs, izņemot lielāku pneimonijas un noteiktu vietēja rakstura blakusparādību (kandidozes un disfonijas) biežumu salmeterola/flutikazona propionāta 50/250 mikrogramu devā divas reizes dienā grupā salīdzinājumā ar salmeterolu. Par blakusparādībām, kas bija saistītas ar pneimoniju, ziņoja 55 (7%) pacienti salmeterola/flutikazona propionāta 50/250 mikrogramu devas divas reizes dienā grupā un 25 (3%) pacienti salmeterola grupā. Domājams, ka lielākais ziņojumu biežums par pneimoniju saistībā ar salmeterolu/flutikazona propionātu 50/250 mikrogramu devā divas reizes dienā ir tikpat nozīmīgs kā sastopamība, par ko ziņots pēc ārstēšanas ar salmeterolu/flutikazona propionātu 50/500 mikrogramu devā divas reizes dienā TORCH pētījumā.

Salmeterola daudzcentru astmas pētījums (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

SMART bija ASV veikts daudzcentru, nejaušināts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts paralēlo grupu pētījums 28 nedēļu garumā, kurā 13 176 pacienti tika nejaušināti, lai papildus parastajai astmas terapijai lietotu salmeterolu (50 mikrogramus divas reizes dienā), bet 13 179 pacienti papildus lietotu placebo. Pacientus pētījumā iekļāva tad, ja viņu vecums bija ≥ 12 gadi, ja viņiem bija astma un ja viņi tobrīd lietoja zāles astmas ārstēšanai (bet ne IDBA). Pētījuma sākumā tika reģistrēta IKS lietošana, taču pētījuma laikā tas nebija jādara. Primārais mērķa kritērijs SMART pētījumā bija ar elpceļiem saistītu nāves gadījumu un ar elpceļiem saistītu dzīvībai bīstamu gadījumu kopējais skaits.

Būtiskākās atrades no SMART pētījuma: primārais mērķa kritērijs

Pacientu grupa	Primārā mērķa kritērija notikumu skaits/pacientu skaits		Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
	salmeterols	placebo	
Visi pacienti	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91, 2,14)
Pacienti, kuri lietoja inhalējamus steroīdus	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66, 2,23)
Pacienti, kuri nelietoja inhalējamus steroīdus	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87, 2,93)
Afroamerikāņu izcelsmes pacienti	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54, 10,90)

(Treknrakstā norādīts risks, kas 95% apmērā ir statistiski nozīmīgs.)

Būtiskākās atrades no SMART pētījuma atkarībā no inhalējamo steroīdu lietošanas pētījuma sākumā: sekundārie mērķa kritēriji

	Sekundārā mērķa kritērija notikumu skaits/pacientu skaits		Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
	salmeterols	placebo	
Ar elpošanas sistēmu saistītie nāves gadījumi			
Pacienti, kuri lietoja inhalējamus steroīdus	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69, 5,86)
Pacienti, kuri nelietoja inhalējamus steroīdus	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88, 5,94)
Ar astmu saistītu nāves gadījumu vai dzīvībai bīstamu gadījumu kopējais skaits			
Pacienti, kuri lietoja inhalējamus steroīdus	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60, 2,58)
Pacienti, kuri nelietoja inhalējamus steroīdus	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10, 5,22)
Ar astmu saistītie nāves gadījumi			
Pacienti, kuri lietoja inhalējamus steroīdus	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30, 6,04)
Pacienti, kuri nelietoja inhalējamus steroīdus	9/7 049	0/7 041	*

(* = nebija iespējams aprēķināt, jo placebo grupā nebija neviena gadījuma. Treknrakstā norādīts risks, kas 95% apmērā ir statistiski nozīmīgs. Attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem iepriekš esošajā tabulā tika sasniegts statistiskais nozīmīgums visā populācijā.) Attiecībā uz tādiem sekundārajiem mērķa kritērijiem kā nāves gadījumu jebkāda cēloņa dēļ un dzīvībai bīstamu gadījumu kopējais skaits, nāves gadījumu skaits jebkāda cēloņa dēļ vai stacionēšana jebkāda cēloņa dēļ netika panākta statistiskā ticamība visā populācijā.

Maksimālais ieelpošanas plūsmas ātrums caur Spiromax ierīci

Nejaušināts, atklātā tipa krusteniskais pētījums tika veikts bērniem un pusaudžiem ar astmu (vecumā no 4 līdz 17 gadiem), pieaugušajiem ar astmu (vecumā no 18 līdz 45 gadiem), pieaugušajiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) (vecumā no 55 gadiem) un veseliem brīvprātīgajiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem), lai novērtētu maksimālo ieelpošanas plūsmas ātrumu (*peak inspiratory flow rate*, PIFR) un citus saistītos elpošanas rādītājus pēc inhalācijas no Spiromax ierīces (ar placebo) salīdzinājumā ar inhalāciju no jau tirgū pieejamas vairākdevu sausā pulvera inhalāciju ierīces (ar placebo). Šajās pacientu grupās tika novērtēta optimālas apmācības (t.i., spēcīga ieelpa inhalācijas laikā) ietekme uz inhalācijas ātrumu un apjomu, veicot inhalācijas ar sausā pulvera inhalāciju ierīci, kā arī tika izvērtētas iespējamās inhalāciju izvades tilpuma atšķirības atkarībā no lietotās ierīces.

Pētījuma dati liecina, ka neatkarīgi no vecuma un pamatslimības smaguma pakāpes bērni, pusaudži un pieaugušie ar astmu, kā arī pacienti ar HOPS spēja ar Spiromax ierīci sasniegt ieelpošanas plūsmas ātrumu, kas līdzinājās ātrumam, izmantojot tirgū pieejamu vairākdevu sausā pulvera inhalāciju ierīci. Vidējais PIFR, ko sasniedza pacienti ar astmu vai HOPS pēc optimālas apmācības (t.i., veicot spēcīgu ieelpu), bija lielāks par 60 l/min, plūsmas ātrumu, kura gadījumā abas pētītās ierīces ievada plaušās salīdzināmu zāļu daudzumu.

Visi pacienti ar astmu vai HOPS pēc apmācības sasniedza PIFR vērtības lielākas nekā 60 l/min. Lai nodrošinātu optimālu devu, ir svarīgi spēcīgi ieelpot.

Lai nodrošinātu optimālu zāļu piegādi plaušās, izmantojot vairākdevu sausā pulvera Spiromax inhalatoru, ieelpošanas ātrumam jābūt lielākam nekā 60 l/min.

Lai nodrošinātu PIFR vērtību vajadzīgās zāļu devas piegādei, pacients jāapmāca lietot Spiromax ierīci, tostarp pacientam jānorāda veikt spēcīgu ieelpu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Aerivio Spiromax nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Aerivio Spiromax drošums un efektivitāte šajā gados jaunu cilvēku populācijā nav pierādīta. Tālāk sniegtie dati attiecas uz mazāku fiksētu devu kombinētām zālēm, kas satur šīs abas aktīvās vielas, ar tādu devu un stiprumu, kas nav pieejami Aerivio Spiromax. Aprakstītie pētījumi tika veikti ar iepriekš reģistrētām zālēm, kas pieejamas trīs dažādos stiprumos; šie pētījumi netika veikti ar Aerivio Spiromax.

Pētījumā, kurā piedalījās 158 bērni vecumā no 6 līdz 16 gadiem ar simptomātisku astmu, salmeterola/flutikazona propionāta kombinācija attiecībā uz simptomu kontroli un plaušu funkciju bija tikpat efektīva kā dubulta flutikazona propionāta deva. Šis pētījums nebija paredzēts iedarbības noteikšanai paasinājumu gadījumā.

12 nedēļas ilgā pētījumā, kurā piedalījās bērni vecumā no 4 līdz 11 gadiem [n=257], kuri tika ārstēti vai nu ar 50/100 mikrogramiem salmeterola/flutikazona propionāta, vai 50 mikrogramiem salmeterola un 100 mikrogramiem flutikazona propionāta, abos gadījumos saņemot zāles divreiz dienā, abās terapijas grupās tika konstatēts maksimālās izelpas plūsmas ātruma palielinājums par 14%, kā arī uzlabojumi simptomu novērtējumā un *ātrās iedarbības* salbutamola lietošanā. Starp abām terapijas grupām nebija atšķirību. Attiecībā uz drošuma parametriem starp abām terapijas grupām nebija atšķirību.

12 nedēļas ilgā pētījumā bērni vecumā no 4 līdz 11 gadiem [n=203], kuriem bija persistējoša astma un kuriem saglabājās simptomi pēc inhalētā kortikosteroīda, tika nejaušināti iedalīti paralēlo grupu pētījumā; šī pētījuma galvenais mērķis bija drošums. Bērni saņēma vai nu salmeterolu/flutikazona propionātu (50/100 mikrogramus), vai tikai flutikazona propionātu (100 mikrogramus) divreiz dienā. Divi bērni, kuri saņēma salmeterolu/flutikazona propionātu, un 5 bērni, kuri saņēma flutikazona propionātu, dalību pētījumā pārtrauca astmas simptomu pasliktināšanās dēļ. Pēc 12 nedēļām nevienam bērnam nevienā no terapijas grupām 24 stundu laikā netika konstatēts ārkārtīgi zems kortizola līmenis urīnā. Drošuma profilā starp abām terapijas grupām nebija citu atšķirību.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Attiecībā uz farmakokinētiskajām īpašībām, abas sastāvdaļas var apskatīt atsevišķi.

Salmeterols

Salmeterols iedarbojas lokāli plaušās, tādēļ līmenis plazmā nav terapeitiskās iedarbības rādītājs. Turklāt ir pieejami tikai ierobežoti dati par salmeterola farmakokinētiku, jo sakarā ar zemo koncentrāciju plazmā pie terapeitiskām (apmēram 200 pikogrami/ml vai mazākām) devām, ko sasniedz pēc sākotnējās ievades, ir grūti noteikt šo zāļu līmeni plazmā.

Flutikazona propionāts

Flutikazona propionāta absolūtā biopieejamība pēc vienreizējas devas inhalācijas veseliem pieaugušajiem ir robežās apmēram no 5 līdz 11% no nominālās devas atkarībā no inhalācijas ierīces. Pacientiem ar astmu vai HOPS novēroja mazāku inhalējamā flutikazona propionāta sistēmiskās iedarbības pakāpi.

Uzsūkšanās

Sistēmiskā uzsūkšanās notiek galvenokārt caur plaušām, sākotnēji tā ir strauja, tad ilgstoša. Atlikusī daļa flutikazona propionāta inhalējamās devas var tikt norīta, bet, sakarā ar zemo šķīdību ūdenī un presistēmisko metabolismu, maz ietekmē sistēmisko koncentrāciju, kopējā perorālā biopieejamība ir mazāka par 1%. Pastāv pieaugoša lineāra atkarība starp inhalējamās devas lielumu un sistēmisko koncentrāciju.

Izkliede

Flutikazona propionātam ir raksturīgs augsts plazmas klīrenss (apmēram 1 150 ml/min), liels izklijes tūpums līdzsvara stāvoklī (apmēram 300 l) un terminālais eliminācijas pusperiods apmēram 8 stundas. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 91%.

Biotransformācija

Flutikazona propionāts tiek ļoti strauji izvadīts no sistēmiskās cirkulācijas. Galvenais izvades ceļš ir metabolizēšanās par neaktīvu karboksilskābes metabolītu ar citohromu sistēmas P450 enzīma CYP3A4 palīdzību. Citi neidentificēti metabolīti izdalās arī fēcēs.

Eliminācija

Flutikazona propionāta renālais klīrenss ir nenožīmīgs. Mazāk nekā 5% no devas izdalās ar urīnu, galvenokārt metabolītu veidā. Lielākā daļa devas izdalās ar fēcēm metabolītu un neizmainītu zāļu veidā.

Pediatriskā populācija

Aerivio Spiromax nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Aerivio Spiromax drošums un efektivitāte šajā gadā jaunu cilvēku populācijā nav pierādīta. Tālāk sniegtie dati attiecas uz mazāku fiksētu devu kombinētām zālēm, kas satur šīs abas aktīvās vielas, ar tādu devu un stiprumu, kas nav pieejami Aerivio Spiromax.

Populācijas farmakokinētikas analīzē no 9 kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījās 350 pacienti ar astmu un kuru vecums bija no 4 līdz 77 gadiem (174 pacienti vecumā no 4 līdz 11 gadiem), pēc ārstēšanas ar 50/100 mikrogramiem salmeterola/flutikazona propionāta inhalācijas pulveri tika konstatēta augstāka flutikazona propionāta sistēmiskā iedarbība, nekā lietojot 100 mikrogramus flutikazona propionāta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienīgais drošuma apdraudējums, lietojot šīs zāles cilvēkiem, kas konstatētas pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot atsevišķi salmeterolu un flutikazona propionātu, bija saistīts ar pastiprinātu farmakoloģisko darbību.

Reproduktivitātes pētījumos ar dzīvniekiem glikokortikosteroīdiem konstatēta spēja inducēt malformācijas (aukslēju šķeltnes, skeleta malformācijas). Tomēr šie eksperimentālie rezultāti no dzīvnieku pētījumiem nešķiet pietiekami nozīmīgi cilvēkiem, ņemot vērā ieteicamās devas. Pētījumos ar dzīvniekiem salmeterolam novērota embriofetāla toksicitāte tikai augstā ekspozīcijas līmenī. Pēc vienlaicīgas lietošanas devās, pie kurām ir zināma glikokortikoīdu spēja inducēt patoloģiskas pārmaiņas, žurkām tika konstatēta palielināta nabas artērijas transpozīcijas un pakauša kaula nepilnīgas osifikācijas sastopamība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc folijas iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc folijas iepakojuma noņemšanas turiet iemutņa vāku aizvērtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Inhalators ir balts ar daļēji caurspīdīgu, dzeltenu iemutņa vāku. Inhalatora sastāvdaļas, kas saskaras ar zālēm/gļotādu, ir izgatavotas no akrilnitrila butadiēnstirola kopolimēra (ABS), polietilēna (PE) un polipropilēna (PP). Katrs inhalators satur 60 devas un ir iepakots folijā.

Iepakojuma lielumi – 1 vai 3 inhalatori.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016 18 augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aerivio Spiromax 50 mikrogrami/500 mikrogrami inhalācijas pulveris
Salmeterolum/Fluticasoni propionas

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra nomērītā deva satur 50 mikrogramus salmeterola (salmeterola ksinafoāta veidā) un 500 mikrogramus flutikazona propionāta.

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 45 mikrogramus salmeterola (salmeterola ksinafoāta veidā) un 465 mikrogramus flutikazona propionāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris

1 inhalators satur 60 devas.

3 inhalatori, katrs satur 60 devas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot atbilstoši ārsta norādījumiem.

Priekšpuse: Nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem.

Sānu mala: Lietošanai tikai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

Nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc folijas iepakojuma noņemšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Pēc folijas iepakojuma noņemšanas turiet iemutņa vāku aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JĀ PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Aerivio Spiromax 50 mcg/500 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FOLIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Aerivio Spiromax 50 mikrogrami/500 mikrogrami inhalācijas pulveris

Salmeterolum/Fluticasoni propionas

Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

Izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Satur 1 inhalatoru.

6. CITA

Turiet iemutņa vāku aizvērtu un izlietojiet 3 mēnešu laikā pēc folijas iepakojuma noņemšanas.

Teva B.V.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INHALATORS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg
Inhalācijas pulveris

Salmeterolum/Fluticasoni propionas

Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 devas

6. CITA

Tikai pieaugušajiem.

Satur laktozi.

Sākts:

Teva B.V.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Aerivio Spiromax 50 mikrogrami/500 mikrogrami inhalācijas pulveris *Salmeterolum/Fluticasoni propionas*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aerivio Spiromax un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aerivio Spiromax lietošanas
3. Kā lietot Aerivio Spiromax
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aerivio Spiromax
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aerivio Spiromax un kādam nolūkam to lieto

Aerivio Spiromax sastāvā ir divas zāles: salmeterols un flutikazona propionāts:

- salmeterols ir ilgstošas darbības bronhodilatators. Bronhodilatatori palīdz plaušu elpceļiem palikt atvērtiem. Tas atvieglo gaisa iekļūšanu plaušās un izkļūšanu no tām. Šo zāļu iedarbība ilgst ne mazāk kā 12 stundas;
- flutikazona propionāts ir kortikosteroīds, kas mazina iekaisuma radīto tūsku un kairinājumu plaušās.

Ārsts ir parakstījis šīs zāles, lai ārstētu kādu no šīm slimībām:

- smagu astmu, lai palīdzētu novērst elpas trūkuma lēkmes un sēkšanu, vai
- hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), lai samazinātu HOPS simptomu uzliesmojumu biežumu.

Jums jālieto Aerivio Spiromax katru dienu saskaņā ar ārsta norādījumiem. Tādējādi tiks nodrošināta pareiza zāļu darbība, lai kontrolētu astmas vai HOPS simptomus.

Aerivio Spiromax palīdz novērst elpas trūkuma un sāpīgas elpošanas rašanos. Tomēr Aerivio Spiromax nedarbojas, ja Jums jau ir elpas trūkums vai sāpīga elpošana. Tādā gadījumā Jums jālieto ātras iedarbības zāles simptomu atvieglošanai, piemēram, salbutamols. Vienmēr nēsāiet līdzi ātras iedarbības inhalatoru, ko lietot simptomu atvieglošanai.

Aerivio Spiromax ir paredzēts lietošanai tikai pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem smagu astmas simptomu ārstēšanai un pieaugušo ar HOPS ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Aerivio Spiromax lietošanas

Nelietojiet Aerivio Spiromax šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret salmeterolu, flutikazona propionātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aerivio Spiromax lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- sirds slimība, tajā skaitā neregulāra vai paātrināta sirdsdarbība;

- paaugstināta vairogdziedzera aktivitāte;
- paaugstināts asinsspiediens;
- cukura diabēts (Aerivio Spiromax var paaugstināt cukura līmeni asinīs);
- zems kālija līmenis asinīs;
- tuberkuloze (TB) pašreiz vai bijusi agrāk, vai ir cita plaušu infekcijas slimība.

Ja Jums rodas neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Aerivio Spiromax

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm astmas ārstēšanai un jebkura veida bezrecepšu zālēm. Aerivio Spiromax var nebūt piemērots lietošanai kopā ar dažām citām zālēm.

Pirms Aerivio Spiromax lietošanas pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- bēta blokatorus (piemēram, atenololu, propranololu un sotalolu). Bēta blokatorus galvenokārt lieto paaugstināta asinsspiediena vai citu ar sirdi saistītu traucējumu, piemēram stenokardijas, ārstēšanai;
- pretvīrusu zāles (piemēram, ritonavīru, ketokonazolu, itrakonazolu vai eritromicīnu). Dažas no šīm zālēm var palielināt salmeterola vai flutikazona propionāta daudzumu Jūsu organismā. Tas, savukārt, var palielināt Aerivio Spiromax blakusparādību risku, tajā skaitā neregulāru sirdsdarbību, vai pasliktināt blakusparādības;
- kortikosteroīdus (iekšķīgi vai injekciju veidā). Ja nesen esat lietojis minētās zāles, tas varētu palielināt risku, ka Aerivio Spiromax var ietekmēt Jūsu virsnieru dziedzerus;
- diurētiskos (urīndzenošus) līdzekļus, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- citus bronhodilatatorus (piemēram, salbutamolu);
- ksantīna zāles, piemēram, aminofilīnu un teofilīnu. Tās parasti lieto astmas ārstēšanai.

Dažas zāles var pastiprināt Aerivio Spiromax iedarbību, un ārsts var vēlēties Jūs rūpīgi uzraudzīt, ja lietojat šīs zāles (ieskaitot dažas zāles HIV ārstēšanai: ritonavīru, kobicistatu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās krūts pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas vaicājat padomu ārstam vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz iespējams, ka Aerivio Spiromax varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Aerivio Spiromax satur laktozi

Laktoze ir cukura paveids, kas atrodams pienā. Laktoze satur nelielu daudzumu piena olbaltumvielu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir laktozes, kāda cukura vai piena nepanesība vai alerģija, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Aerivio Spiromax

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājat ārstam vai farmaceitam.

- Lietojiet Aerivio Spiromax katru dienu, kamēr ārsts Jums nav noteicis pārtraukt lietot šīs zāles. Nepārsniedziet ieteikto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājat ārstam vai farmaceitam.

- Nepārtrauciet lietot Aerivio Spiromax vai nesamaziniet Aerivio Spiromax devu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.
- Aerivio Spiromax ir jāieelpo plaušās caur muti.

Ieteicamā deva ir:

smagi astmas simptomi pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

-viena inhalācija divas reizes dienā

hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

-viena inhalācija divas reizes dienā

Ja Jūs lietosiet Aerivio Spiromax astmas ārstēšanai, ārsts vēlēsies regulāri pārbaudīt Jūsu simptomus.

Ārsts palīdzēs Jums kontrolēt astmu un pielāgos šo zāļu devu līdz mazākajai devai, kas ļauj efektīvi kontrolēt astmas simptomus. Ja ārsts uzskatīs, ka Jums vajadzīga mazāka deva, nekā pieejama Aerivio Spiromax gadījumā, Jūsu ārsts varētu nozīmēt citu inhalatoru, kas satur Aerivio Spiromax sastāvā esošās aktīvās vielas, bet ar mazāku kortikosteroīda devu. Tomēr nemainiet ārsta noteikto inhalāciju skaitu, nepārrunājot to ar ārstu.

Ja vērojams astmas paasinājums vai elpošanas pasliktināšanās, nekavējoties pastāstiet ārstam. Ja pamanāt, ka Jūsu elpošana kļūst sēcošāka vai biežāk parādās saspīlējuma sajūta krūškurvī, vai arī Jums biežāk nākas lietot ātras iedarbības zāles, iespējams, ka Jūsu stāvoklis pasliktinās, un Jūs varat nopietni saslimt. Jums jāturpina lietot Aerivio Spiromax, taču Jūs nedrīkstat palielināt lietojamo devu skaitu. Tā kā Jums var būt nepieciešama papildu ārstēšana, vēršieties pie ārsta.

Norādījumi lietošanai

Apmācība

Jūsu ārstam, medmāsai vai farmaceitam Jūs ir jāapmāca, kā pareizi lietot inhalatoru, ieskaitot zāļu devas efektīvu uzņemšanu. Šī apmācība ir svarīga, lai Jūs saņemtu vajadzīgo devu. Ja neesat saņēmis apmācību, palūdziet ārstam, medmāsai vai farmaceitam pirms pirmās lietošanas reizes parādīt, kā pareizi lietot inhalatoru.

Jūsu ārstam, medmāsai vai farmaceitam arī regulāri jāpārbauda, kā Jūs lietojat savu Spiromax ierīci, lai pārliecinātos, ka Jūs šo ierīci izmantojat pareizi un kā noteikts. Ja neizmantojat Aerivio Spiromax pareizi un/vai arī neieelpojat pietiekami **spēcīgi**, tas var nozīmēt, ka Jūsu plaušas nesaņem pietiekamu zāļu devu. Ja Jūsu plaušas nesaņem pietiekamu zāļu devu, zāļu efektivitāte astmas vai HOPS ārstēšanā nebūs tāda, kā paredzēts.

Aerivio Spiromax sagatavošana

Pirms Aerivio Spiromax **lietošanas pirmo reizi** Jums tas jāsgatavo izmantošanai šādā veidā:

- pārbaudiet devu indikatoru, lai pārliecinātos, ka inhalatorā ir 60 inhalācijas;
- pierakstiet folijas maisiņa atvēršanas datumu uz inhalatora marķējuma;
- inhalators pirms lietošanas nav jāsakrata.

Kā veikt inhalāciju

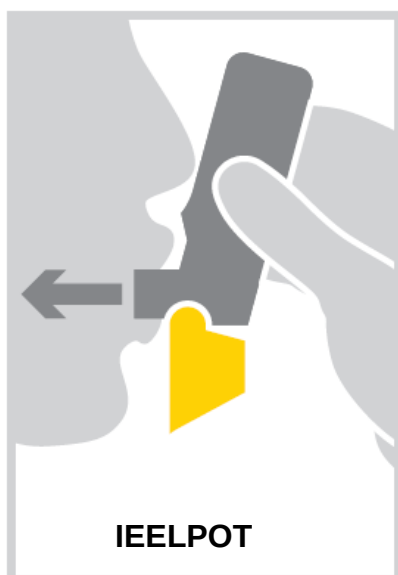
1. **Turiet inhalatoru** ar daļēji caurspīdīgo, dzelteno iemutņa vāku uz leju. Nav nepieciešams sakratīt inhalatoru pirms lietošanas.



2. Atveriet iemutņa vāku, noliecot to uz leju, līdz dzirdat vienu skaļu klikšķi. Tagad inhalators ir gatavs lietošanai.



3. Viegli izelpojiet (ciktāl tas ir ērti). Neizelpojiet caur inhalatoru.
4. Ievietojiet iemutni starp zobiem. Nesakodiet inhalatora iemutni. Sakļaujiet lūpas ap iemutni. Uzmanieties, lai nebloķētu gaisa atveres. Ieelpojiet caur muti tik dziļi un spēcīgi, cik iespējams. Atcerieties, ka ir svarīgi ieelpot **spēcīgi**.



5. Aizturiet elpu 10 sekundes vai tik ilgi, cik tas ir ērti.
6. Izņemiet inhalatoru no mutes. Jūs varat sajust garšu pēc inhalācijas.
7. **Tad viegli izelpojiet** (neizelpojiet caur inhalatoru). **Aizveriet iemutņa vāku.**



Pēc tam izskalojiet muti ar ūdeni, izspļaujiet to un/vai iztīriet zobus. Tas var palīdzēt novērst mutē piena sēnītes un/vai aizsmakuma rašanās risku.

Nemēģiniet izjaukt inhalatoru, noņemt vai pagriezt iemutņa vāku. Iemutņa vāks ir piestiprināts inhalatoram, un tas nav jānoņem. Nelietojiet savu inhalatoru, ja tas ir bojāts vai ja iemutnis ir atdalījies no inhalatora. Neatveriet un neaizveriet iemutņa vāku, ja negatavojaties lietot savu inhalatoru.

Atverot un aizverot iemutni bez inhalācijas izmantošanas, deva tiks droši saglabāta inhalatorā gatava izmantošanai nākamajā inhalācijā. Ir neiespējami vienā inhalācijā nejauši izlietot papildu zāles vai dubultu devu.

Vienmēr turiet iemutni aizvērtu, ja negatavojaties lietot savu inhalatoru.

Inhalatora tīrīšana

Turiet savu inhalatoru sausu un tīru.

Ja nepieciešams, varat pēc inhalatora lietošanas noslaucīt iemutni ar sausu drāniņu vai papīra salveti.

Kad sākt lietot jaunu Aerivio Spiromax

- Devu indikators ierīces aizmugurē rāda atlikušo devu (inhalāciju) skaitu inhalatorā, sākot ar 60 inhalācijām, kad tas ir pilns.



- Devu indikators rāda atlikušo inhalāciju skaitu tikai pāra ciparos.
- Kad atlikušo inhalāciju skaits ir mazāks par 20 un tuvojas „8”, „6”, „4”, „2”, cipari parādās sarkanā krāsā uz balta fona. Kad cipari lodziņā kļūst sarkani, Jums jāsazinās ar ārstu un jāsaņem jauns inhalators.

Piezīme:

- Iemutnis noklikšķēs arī tad, ja inhalators būs tukšs. Atverot un aizverot iemutni bez inhalācijas izmantošanas, devu indikators to joprojām reģistrēs skaitā.

Ja esat lietojis Aerivio Spiromax vairāk nekā noteikts

Ir svarīgi lietot inhalatoru, kā norādīts. Ja nejauši esat lietojis devu, kas lielāka par ieteikto, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs varat pamanīt straujāku sirdsdarbību nekā parasti un drebuļus. Jums var būt arī reibonis, galvassāpes, muskuļu vājums un sāpīgas locītavas.

Ja esat lietojis lielākas Aerivio Spiromax devas ilgāku laiku, Jums jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu. Tas jādara tādēļ, ka lielākas Aerivio Spiromax devas var samazināt Jūsu virsnieru dziedzeru sintezēto steroīdo hormonu daudzumu.

Ja esat aizmirsis lietot Aerivio Spiromax

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā lietošanas laikā.

Ja pārtraucat lietot Aerivio Spiromax

Ir ļoti svarīgi lietot Aerivio Spiromax katru dienu saskaņā ar ārsta norādījumiem. **Turpiniet lietot zāles, līdz ārsts Jums liek pārtraukt to darīt. Nepārtrauciet lietot Aerivio Spiromax un pēkšņi nesamaziniet zāļu devu.** Tas var pasliktināt Jūsu elpošanu.

Turklāt, pēkšņi pārtraucot lietot Aerivio Spiromax vai samazinot Aerivio Spiromax devu (ļoti reti) var rasties virsnieru dziedzeru darbības traucējumi (virsnieru mazspēja), kas var izraisīt blakusparādības.

Šīs blakusparādības var ietvert jebkuru no šīm:

- sāpes vēderā;
- nogurums un ēstgribas zudums, slikta dūša;
- nelabums un caureja;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- galvassāpes vai miegainība;

- zems cukura līmenis asinīs;
- zems asinsspiediens un krampju lēkmes.

Ja Jūsu organisms ir pakļauts stresam, piemēram, drudža, traumas (piemēram, pēc nelaimes gadījuma vai ievainojuma), infekcijas vai ķirurģiskas operācijas gadījumā, virsnieru dziedzeru mazspēja var pastiprināties un Jums var rasties līdzīgas blakusparādības, kā minētas iepriekš.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Lai novērstu šādu simptomu rašanos, Jūsu ārsts var parakstīt papildu kortikosteroīdus tablešu veidā (piemēram, prednizolonu).

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lai mazinātu blakusparādību risku, Jūsu ārsts parakstīs mazāko šo zāļu kombinācijas devu Jūsu astmas vai HOPS kontrolēšanai.

Alerģiskas reakcijas: Jūs varat ievērot, ka tūlīt pēc Aerivio Spiromax lietošanas Jūsu elpošana pēkšņi pasliktinās. Jūsu elpošana var kļūt ļoti sāpīga, Jums var parādīties klepus vai elpas trūkums. Jūs varat novērot arī niezi, izsitumus (nātreņi) un pietūkumu (parasti sejas, lūpu, mēles vai rīkles), vai arī Jūs varat pēkšņi sajūst ļoti ātru sirdsdarbību, ģīboņa sajūtu un apreibumu (kas var progresēt līdz kolapsam vai bezsamaņai). **Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām vai tās rodas pēkšņi pēc Aerivio Spiromax lietošanas, pārtrauciet Aerivio Spiromax lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu.** Alerģiskas reakcijas, lietojot Aerivio Spiromax, ir retākas (tās var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem).

Citas blakusparādības ir šādas:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes – tās parasti mazinās, turpinot ārstēšanu.
- Lielāks saaukstēšanās gadījumu skaits ziņots par pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS).

Bieži (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Piena sēnīte (izvirzītas čūliņas dzeltenīgā vai krēmkrāsā) mutes dobumā un rīklē. Var būt arī sāpīga mēle, balss aizsmakums un rīkles kairinājums. Šādā gadījumā var palīdzēt mutes izskalošana ar ūdeni un tā izspļaušana, un/vai zobu tīrīšana pēc katras zāļu devas. Piena sēnītes ārstēšanai ārsts var parakstīt pretsēnīšu zāles.
- Locītavu sāpes un pietūkums, muskuļu sāpes.
- Muskuļu krampji.

Ir ziņots, ka ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) slimojošiem pacientiem bijušas arī šādas blakusparādības:

- pneimonija (plaušu infekcija) un bronhīts. Ja Aerivio Spiromax lietošanas laikā novērojat kādu no tālāk minētajiem simptomiem: drudzis vai drebuļi; krēpu daudzuma palielināšanās, krēpu krāsas izmaiņas; klepus pastiprināšanās vai izteiktāki elpošanas traucējumi – pastāstiet ārstam, jo tie var būt plaušu infekcijas simptomi;
- zilumu veidošanās un kaulu lūzumi;
- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts, saspīlējuma vai pilnuma sajūta deguna, vaigu vai acu aizmugures apvidū, dažkārt ar pulsējošām sāpēm);
- samazināts kālija daudzums asinīs (Jums var būt neregulāra sirdsdarbība, muskuļu vājums, krampji).

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Cukura (glikozes) daudzuma palielināšanās asinīs (hiperglikēmija). Ja Jums ir diabēts, var būt nepieciešams biežāk noteikt cukura līmeni asinīs un, iespējams, pielāgot esošo pretdiabēta terapiju.
- Katarakta (acs lēcas apduļķošanās).

- Izteikti paātrināta sirdsdarbība (tahikardija).
- Nestabilitātes sajūta (trīce) un ātra vai nevienmērīga sirdsdarbība (sirdsklauves) – parasti šie simptomi ir nekaitīgi un mazinās, turpinot ārstēšanu.
- Sāpes krūšu kurvī.
- Satraukums (lai gan šāda iedarbība galvenokārt rodas bērniem, kad tiem parakstīta vajākas darbības zāļu kombinācija).
- Miega traucējumi.
- Alerģiski izsitumi.

Reti (var rasties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- **Elpošanas traucējumi vai sēkšana, kas pasliktinās tūlīt pēc Aerivio Spiromax lietošanas.** Ja tā notiek, **pārtrauciet Aerivio Spiromax inhalatora lietošanu.** Lietojiet ātras darbības inhalatoru, lai atvieglotu elpošanu un **nekavējoties pastāstiet ārstam.**
- Aerivio Spiromax var ietekmēt steroīdo hormonu dabisko veidošanās procesu organismā, jo īpaši, ja ilgstoši lietotas lielas devas. Simptomi var būt šādi:
 - augšanas palēnināšanās bērniem un pusaudžiem;
 - kaulu blīvuma mazināšanās;
 - glaukoma;
 - ķermeņa masas palielināšanās;
 - apaļa, mēnesveida seja (Kušinga sindroms);

Ārsts regulāri pārbaudīs, vai Jums nav radusies kāda no šīm blakusparādībām, un pārliecināsies, ka Jūs lietojat mazāko zāļu kombinācijas devu astmas kontrolēšanai.

- Uzvedības pārmaiņas, piemēram, neparasta aktivitāte un aizkaitināmība (lai gan šāda iedarbība galvenokārt rodas bērniem, kad tiem parakstīta vajākas darbības zāļu kombinācija).
- Neregulāra vai nevienmērīga sirdsdarbība vai pārsitieni (aritmija). Pastāstiet ārstam, taču nepārtrauciet Aerivio Spiromax lietošanu, ja vien ārsts Jums neliel to darīt.
- Sēnīšu infekcija barības vadā, kas var izraisīt rīšanas traucējumus.

Biežums nav zināms, bet var rasties arī:

- depresija vai agresivitāte (lai gan šāda iedarbība galvenokārt rodas bērniem, kad tiem parakstīta vajākas darbības zāļu kombinācija).
- Neskaidra redze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aerivio Spiromax

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz inhalatora kastītes un marķējuma pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. **Pēc folijas iepakojuma noņemšanas turiet iemutņa vāku aizvērtu.**
- **Izlietojiet 3 mēnešu laikā pēc folijas iepakojuma noņemšanas.** Izmantojiet marķējumu uz inhalatora, lai pierakstītu folijas maisiņa atvēršanas datumu.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aerivio Spiromax satur

- Aktīvās vielas ir salmeterols un flutikazona propionāts. Katra nomērītā deva satur 50 mikrogramus salmeterola (salmeterola ksinafoāta veidā) un 500 mikrogramus flutikazona propionāta. Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 45 mikrogramus salmeterola (salmeterola ksinafoāta veidā) un 465 mikrogramus flutikazona propionāta.
- Cita sastāvdaļa ir laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu „Aerivio Spiromax satur laktozi”).

Aerivio Spiromax ārējais izskats un iepakojums

Aerivio Spiromax ir inhalācijas pulveris.

Katrs Aerivio Spiromax inhalators satur 60 inhalācijas, un tam ir balts korpuss ar daļēji caurspīdīgu, dzeltenu iemutņa vāku.

Iepakojuma lielumi – 1 vai 3 inhalatori. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nīderlande

Ražotājs

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

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

(tikai Polijai) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta GGGG. mēnesis.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>