

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi trab li jittiehed man-nifs

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull doża mkejla fiha 50 mikrogramma ta' salmeterol (bħala salmeterol xinafoate) u 500 mikrogramma ta' fluticasone propionate.

Kull doża mogħtija (id-doża mill-parti li titqiegħed fil-ħalq) fiha 45 mikrogramma ta' salmeterol (bħala salmeterol xinafoate) u 465 mikrogramma ta' fluticasone propionate.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull doża fiha madwar 10 milligrammi ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab li jittiehed man-nifs.

Trab abjad.

Inalatur abjad b'għatu tal-parti li titqiegħed fil-ħalq isfar semi-trasparenti.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aerivio Spiromax huwa indikat għal użu f'adulti ta' età minn 18-il sena 'l fuq biss.

Ażżma

Aerivio Spiromax huwa indikat għat-trattament regolari ta' pazjenti b'azżma severa fejn l-użu ta' prodott ikkombinat (kortikosterojd li jittiehed man-nifs u agonist tar-riċetturi β_2 li jaħdem fit-tul) huwa xieraq:

- pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat fuq prodott kortikosterojd ikkombinat ta' qawwa aktar baxxa
- patients li diġà huma kkontrollati fuq kortikosterojd li jittiehed man-nifs ta' doża għolja u agonist tar-riċetturi β_2 li jaħdem fit-tul.

Marda Kronika Ostruttiva tal-Pulmun (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

Aerivio Spiromax huwa indikat għat-trattament sintomatiku ta' pazjenti b'COPD, b' $FEV_1 < 60\%$ tan-normal imbassar (qabel teħid ta' bronkodilatur) u storja ta' aggravar tal-kundizzjoni b'mod ripetut, li għandhom sintomi sinifikanti minkejja terapija regolari bi bronkodilatur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Aerivio Spiromax huwa indikat f'adulti ta' età minn 18-il sena 'l fuq biss.

Aerivio Spiromax mhux indikat għal użu fit-tfal, b'età ta' 12-il sena u inqas jew adolexxenti b'età ta' 13 sa 17-il sena.

Požologija

Rotta ta' kif għandu jingħata: għal biex jingħibed man-nifs

Il-pazjenti għandhom ikunu konxji li Aerivio Spiromax għandu jintuża kuljum għall-benefiċċju ottimali, anke meta ma jkollhomx sintomi.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid b'mod regolari minn tabib, sabiex il-qawwa tal-inalatur salmeterol/fluticasone propionate li jkunu qed jirċievu tibqa ottimali u tinbidel biss b'parir mediku. **Id-doża għandha tiġi ttitrata sal-aktar doża baxxa li fiha jinżamm kontroll effettiv tas-sintomi.** Aerivio Spiromax mhuwiex disponibbli fis-suq bħala qawwiet inqas minn 50/500 mikrogramma. Meta jkun xieraq li tititra għal qawwa aktar baxxa li ma tkunx disponibbli għal Aerivio Spiromax, tkun meħtieġa bidla għal kombinazzjoni ta' doża fissa alternattiva ta' salmeterol u fluticasone propionate li jkun fiha doża aktar baxxa tal-kortikosteroid li jittiehed man-nifs.

Il-pazjenti għandhom jingħataw qawwa ta' inalatur salmeterol/fluticasone propionate li fih dożaġġ xieraq ta' fluticasone propionate għas-severità tal-marda tagħhom. Aerivio Spiromax huwa xieraq għall-użu biss fit-trattament ta' pazjenti b'ażżma severa. Jekk pazjent individwali jeħtieġ dożaġġi differenti mill-kors rakkomandat, għandhom jiġu preskritti dozi xierqa ta' agonist ta' β_2 u/jew ta' kortikosteroid.

Dozi rakkomandati:

Ażżma

Adulti ta' eta' minn 18-il sena 'l fuq.

Inalazzjoni waħda ta' 50 mikrogramma salmeterol u 500 mikrogramma fluticasone propionate darbtejn kuljum.

Ladarba jinkiseb kontroll tal-ażżma, it-trattament għandu jiġi evalwat mill-ġdid u għandu jiġi kkunsidrat jekk il-pazjenti għandhomx jitnaqqsu għal kombinazzjoni ta' doża fissa alternattiva ta' salmeterol u fluticasone propionate li jkun fiha doża aktar baxxa tal-kortikosteroid li jittiehed man-nifs u mbagħad finalment għal kortikosteroid li jittiehed man-nifs biss. Kif it-trattament jitnaqqas għal doża aktar baxxa hija importanti evalwazzjoni regolari tal-pazjenti.

Ma ntweriex benefiċċju ċar meta mqabbel ma' fluticasone propionate li jittiehed man-nifs waħdu użat bħala terapija inizjali ta' manteniment meta wiehed jew tnejn mill-kriterji ta' severità jkunu neqsin. B'mod ġenerali kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs jibqgħu t-trattament tal-ewwel għazla għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti.

Aerivio Spiromax huwa għat-trattament ta' pazjenti b'ażżma severa biss. M'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'ażżma hafifa jew moderata jew għall-bidu tat-trattament għall-pazjenti b'ażżma severa sakemm il-ħtieġa ta' doża għolja bħal din tal-kortikosteroid flimkien ma' agonist tar-riċetturi β_2 li jaħdem fit-tul ma tkunx giet stabbilita preċedentement.

Aerivio Spiromax mhuwiex intenzjonat bħala trattament ta' ażżma meta kombinazzjoni ta' doża fissa ta' salmeterol u fluticasone propionate tkun meħtieġa għall-ewwel darba. Il-pazjenti għandhom jibdwu it-trattament b'kombinazzjoni ta' doża fissa li jkun fiha doża aktar baxxa tal-komponent kortikosteroid u mbagħad tiġi ttitrata 'l fuq fir-rigward tad-doża tal-kortikosteroid sakemm jintlaħaq kontroll tal-ażżma. Ladarba jintlaħaq kontroll tal-ażżma l-pazjenti għandhom jiġu evalwati b'mod regolari u d-doża tal-kortikosteroid li jittiehed man-nifs tiġi ttitrata 'l isfel kif xieraq biex jinżamm kontroll tal-marda.

Huwa rakkomandat li jiġi stabbilit id-dożaġġ xieraq tal-kortikosteroid li jittiehed man-nifs qabel ma tkun tista' tintuża xi kombinazzjoni ta' doża fissa f'pazjenti b'ażżma severa.

Popolazzjoni pedjatrika

Aerivio Spiromax mhux rakkomandat għal użu fi tfal ta' età ta' 12-il sena jew iżgħar jew f'adolesxenti ta' età minn 13 sa 17-il snin. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aerivio Spiromax fit-tfal u fl-adolesxenti ta' età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

COPD

Inalazzjoni waħda ta' 50 mikrogramma salmeterol u 500 mikrogramma fluticasone propionate darbtejn kuljum.

Gruppi ta' pazjenti speċjali

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani jew f'dawk b'indeboliment tal-kliewi.

M'hemmx data disponibbli dwar l-użu ta Aerivio Spiromax f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Metodu ta' kif għandu jingħata/Istruzzjonijiet dwar l-użu

L-apparat Spiromax huwa inalatur attiv permezz tan-nifs, u m'haddem permezz tal-fluss tat-tehid tan-nifs 'il ġewwa, li jfisser li s-sustanzi attivi huma mwassla fil-passaġġi tal-arja meta l-pazjent jiehu nifs 'il ġewwa mill-parti li titqiegħed fil-halq. Pazjenti b'ażżma severa u COPD intwerew li huma kapaci jiġġeneraw rata tal-fluss tat-tehid tan-nifs 'il ġewwa suffiċjenti meta hađu nifs qawwi 'il ġewwa mill-apparat Spiromax biex tiġi permessa li titwassal id-doża terapewtika meħtieġa lejn il-pulmuni (ara wkoll sezzjoni 5.1 – l-aħhar hames paragrafi).

Taħriġ meħtieġ

Aerivio Spiromax għandu jintuża kif xieraq sabiex jintlaħaq trattament effettiv. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jaqraw il-fuljett ta' taħrif tal-pazjent b'attenzjoni u jseguw l-istruzzjonijiet dwar l-użu kif dettaljat fil-fuljett. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw taħriġ mill-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa li jippreskrivi dwar kif għandhom jużaw Aerivio Spiromax. Dan biex jiġi żgurat li huma jifhmu kif jużaw l-inalatur b'mod korrett, u biex jifhmu l-htieġa li jieħdu nifs qawwi 'l ġewwa meta jieħdu n-nifs biex jiksbu d-doża meħtieġa. Huwa importanti li tiehu nifs qawwi 'il ġewwa sabiex jiġi żgurat dożaġġ ottimali.

L-użu ta' Aerivio Spiromax isegwi tliet passi sempliċi: iftaħ, hu n-nifs u għalaq li huma deskritti hawn taħt.

Iftaħ: Żomm Spiromax bl-għatu tal-parti li titqiegħed fil-halq isfel u iftaħ l-għatu tal-parti li titqiegħed fil-halq billi tilwih 'il isfel sakemm jinfetaħ kompletament meta tinstema' klikk waħda.

Hu n-nifs: Hu nifs 'il barra bil-mod (sakemm ikun komdu). Tihux in-nifs minn ġewwa l-inalatur tiegħek. Poġġi l-parti li titqiegħed fil-halq bejn is-sniien bix-xufftejn magħluqa madwar il-biċċa tal-halq, tigdimx il-biċċa tal-halq tal-inalatur. Hu nifs **qawwi** u fil-fond 'il ġewwa mill-parti li titqiegħed fil-halq. Neħhi l-apparat Spiromax mill-halq u żomm in-nifs għal 10 sekondi jew sakemm ikun komdu għall-pazjenti.

Aghlaq: Hu nifs 'il barra bil-mod u aghlaq l-għatu tal- parti li titqiegħed fil- halq.

Il-pazjenti m'għandhomx jimblokkaw il-ventijiet tal-arja fl-ebda hin, u m'għandhomx jieħdu nifs 'il barra mill-apparat Spiromax meta jkunu qed jippreparaw il-pass "Hu n-nifs". Il-pazjenti mhumx meħtieġa iħawwdu l-inalatur qabel l-użu.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati wkoll biex ilaħalhu halqhom bl-ilma u jobzqu l-ilma 'l barra, u/jew jaħslu snienhom wara t-tehid man-nifs (ara sezzjoni 4.4)

Il-pazjenti jistgħu jinnotaw toġhma meta jużaw Aerivio Spiromax minhabba l-eċċipjent lactose.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Azzma

Aerivio Spiromax huwa għall-użu f'pazjenti b'azzma severa biss. M'għandux jintuża biex jittratta sintomi ta' azzma akuta li għalihom huwa meħtieġ bronkodilatur li jaħdem malajr u għal żmien qasir. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikollhom l-inalatur tagħhom li jintuża għas-serħan f'attakk ta' azzma akuta disponibbli l-hin kollu.

Il-pazjenti m'għandhomx jinbdew fuq Aerivio Spiromax waqt irkadar, jew jekk ikollhom azzma li qed taggrava b'mod sinifikanti jew li qed tiddeterjora b'mod akut.

Waqt it-trattament b'Aerivio Spiromax jistgħu jseħħu avvenimenti avversi u aggravar serji relatati mal-azzma. Il-pazjenti għandhom jiġu mitluba biex ikomplu t-trattament iżda biex ifittxu parir mediku jekk is-sintomi tal-azzma jibqgħu mhux ikkontrollati jew jaggravaw wara li jinbdew fuq Aerivio Spiromax.

Żieda fil-ħtieġa ta' użu ta' medikazzjoni li ttaffi (bronkodilaturi li jaħdmu għal żmien qasir), jew tnaqqis fir-rispons għall-medikazzjoni li sserrah jindikaw deterjorament tal-kontroll tal-azzma u l-pazjenti għandhom jiġu evalwati minn tabib.

Deterjorazzjoni f'daqqa u progressiva fil-kontroll tal-azzma tista' tkun ta' periklu għall-ħajja u l-pazjent għandu jkollu valutazzjoni medika urgenti. Wiehed għandu jikkunsidra li jżid it-terapija b'kortikosteroidi.

Ladarba s-sintomi tal-azzma jiġu kkontrollati, wiehed jista' jikkunsidra li jnaqqas id-doża tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs b'mod gradwali u għalhekk tkun meħtieġa bidla għall-kombinazzjoni ta' doża fissa alternattiva ta' salmeterol u fluticasone propionate li jkun fiha doża aktar baxxa tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs. Kif it-trattament jitnaqqas għal doża aktar baxxa hija importanti evalwazzjoni regolari tal-pazjenti. Għandha tintuża l-aktar doża baxxa ta' kortikosteroidi li jittiehed man-nifs.

COPD

Għall-pazjenti b'COPD li jkollhom irkadar, tipikament huwa indikat trattament b'kortikosteroidi sistemici, għalhekk il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika jekk is-sintomi tiddeterjoraw b'Aerivio Spiromax.

Waqfien tat-terapija

It-trattament b'Aerivio Spiromax m'għandux jitwaqqaf f'daqqa f'pazjenti bl-azzma minħabba riskju ta' rkadar. It-terapija għandha tiġi ttitrata 'l isfel taħt is-supervizzjoni ta' tabib. Għal pazjenti b'COPD waqfien tat-terapija tista' tkun assoċjata wkoll ma dikompensazzjoni sintomatika u għandha tiġi ssorveljata minn tabib.

Attenzjoni f'kas ta' mard speċjali

Aerivio Spiromax għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti b'tuberkulosi pulmonari attiva jew passiva u infezzjonijiet fungali, virali jew infezzjonijiet oħra tal-passaġġ tan-nifs. Trattament xieraq għandu jinbada fil-pront, jekk ikun indikat.

Rarament, Aerivio Spiromax jista' jikkawża aritmiji kardijaċi eż. takikardija supraventrikulari, ekstrasistoli u fibrillazzjoni tal-atriju, u tnaqqis temporanju ħafif fil-potassium fis-serum b'dozi terapewtiċi għoljin. Aerivio Spiromax għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'disturbi kardjovaskulari severi jew anormalitajiet fir-ritmu tal-qalb u f'pazjenti b'dijabete mellitus, tirostossikozi, ipokalimja mhux ikkoreġuta jew pazjenti predisposti għal livelli baxxi ta' potassium fis-serum.

Kien hemm rapporti rari ħafna ta' żidiet fil-livelli ta' glucose fid-demm (ara sezzjoni 4.8) u dan għandu jiġi kkontrollat meta jiġi preskritt lill-pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus.

Bronkospazmu paradossali

Bronkospazmu paradossali jista' jsehh flimkien ma' zieda immedjata fit-tarhir u l-qtugħ ta' nifs wara d-dożaġġ. Bronkospazmu paradossali jirrispondi għal bronkodilatur li jaħdem malajr u għandu jiġi ttrattat minnufih. Aerivio Spiromax għandu jitwaqqaf minnufih, il-pazjent għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda terapija alternattiva jekk meħtieġ.

Agonisti tar-riċetturi β_2 adrenergici

L-effetti farmakoloġici ta' trattament b'agonisti tar-riċetturi β_2 , bħal roġħda, palpitazzjonijiet u uġiġħ ta' ras, ġew irrappurtati, iżda għandhom tendenza li jkunu temporanji u jonqsu b'terapija regolari.

Effetti sistemici

Effetti sistemici jistgħu jsehhu bi kwalunkwe kortikosteroid li jittiehed man-nifs, speċjalment b'doži għoljin preskritti għal perjodi twal. Dawn l-effetti huma hafna inqas probabbli li jsehhu milli b'kortikosteroidi orali. Effetti sistemici possibbli jinkludu s-sindrome ta' Cushing, karatteristiċi Cushingoid, soppressjoni adrenali, tnaqqis fid-densità tal-minerali tal-għadam, katarretti u glawkoma u aktar rari, firxa ta' effetti psikoloġici jew ta' mġiba li jinkludu iperattività psikomotorja, disturbi fl-irqad, ansjetà, depressjoni jew aggressjoni (speċjalment fit-tfal) (ara s-sotto intestatura Popolazzjoni pedjatrika hawn taht għal tagħrif dwar l-effetti sistemici ta' kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs fit-tfal u l-adolesxenti). **Għalhekk, huwa importanti, li l-pazjent jiġi evalwat b'mod regolari u d-doża tal-kortikosteroid li jittiehed man-nifs titnaqqas għall-inqas doża li fiha jinżamm kontroll effettiv tal-ażżma.**

Disturb fil-vista

Jista' jiġi rrapportat disturb fil-vista bl-użu sistemiku u topiku ta' kortikosteroidi. Jekk pazjent ikollu sintomi bħal vista mċajpra jew disturbi oħra fil-vista, il-pazjent għandu jiġi kkunsidrat għal riferiment għand oftalmologu għal evalwazzjoni ta' kawżi possibbli li jistgħu jinkludu katarretti, glawkoma jew mard rari bħal korjoretinopatija tas-serum ċentrali (CSCR - Central serous chorioretinopathy) li kienu rrapportati wara l-użu sistemiku u topiku ta' kortikosteroidi.

Funzjoni adrenali

Trattament fit-tul ta' pazjenti b'doži għoljin ta' kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs jista' jwassal għal soppressjoni adrenali u kriżi adrenali akuta. Każijiet rari hafna ta' soppressjoni adrenali u kriżi adrenali akuta kienu deskritti wkoll b'doži ta' fluticasone propionate bejn 500 u inqas minn 1000 mikrogramma. Sitwazzjonijiet, li potenzjalment jistgħu jwasslu għal kriżi adrenali akuta jinkludu trawma, kirurgija, infezzjoni jew kwalunkwe tnaqqis rapidu fid-dożaġġ. Sintomi ta' indikazzjoni tipikament huma vagi u jistgħu jinkludu anoreksja, uġiġħ addominali, telf ta' piż, għeja, uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar, pressjoni baxxa, tnaqqis fil-livell ta' koxxjenza, ipoglicemija, u aċċessjonijiet. Għandha tiġi kkunsidrata supplimentazzjoni addizzjonali ta' kortikosteroidi sistemici matul perjodi ta' stress jew kirurgija elettiva.

Il-benefiċċji ta' terapija bi fluticasone propionate li jittiehed man-nifs għandhom inaqqsu l-htieġa ta' steroidi orali, iżda pazjenti li jinqalbu minn steroidi orali jistgħu jibqgħu f'riskju ta' riżerva adrenali indebolita għal żmien konsiderevoli. Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni speċjali u l-funzjoni adrenokortikali għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari. Pazjenti li kellhom bżonn terapija ta' emerġenza b'doża għolja ta' kortikosteroidi fil-passat ukoll jistgħu jkunu f'riskju. Din il-possibbiltà ta' indeboliment residwali dejjem għandha titqies f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza u elettivi li x'aktarx jipproduċu stress, u għandu jiġi kkunsidrat trattament b'kortikosteroid xieraq. Is-severita' tal-indeboliment adrenali jista' jeħtieġ parir ta' speċjalista qabel proċeduri elettivi.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Ritonavir jista' jżid b'ammont kbir il-konċentrazzjoni ta' fluticasone propionate fil-plażma. Għalhekk, użu flimkien għandu jiġi evitat, sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-pazjent ma jkunx akbar mir-riskju ta' effetti sekondarji sistemici tal-kortikosteroid. Hemm ukoll żieda fir-riskju ta' effetti sistemici mhux mixtieqa meta fluticasone propionate jiġi kkombinat ma' inibituri qawwija oħra ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ma' ketoconazole sistemiku jżid b'mod sinifikanti l-esponiment sistemiku għal salmeterol. Dan jista' jwassal għal żieda fl-inċidenza ta' effetti sistemici (eż. titwil fl-intervall QTc u palpitazzjonijiet). Trattament flimkien ma' ketoconazole jew inibituri potenti oħra ta' CYP3A4 għalhekk għandu jiġi evitat

sakemm il-benefiċċji ma jkunux akbar miż-zieda potenzjali fir-riskju ta' effetti sistemici mhux mixtieqa ta' trattament b'salmeterol (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju

Kien hemm rappurtar akbar ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' isfel (speċjalment pulmonite u bronkite) fl-istudju TORCH f'pazjenti b'COPD li kienu qed jirċievu salmeterol/fluticasone propionate 50/500 mikrogramma darbtejn kuljum meta mqabbel mal-plaċebo kif ukoll fl-istudji SCO40043 u SCO100250 li qabblu doża aktar baxxa ta' salmeterol/fluticasone propionate 50/250 mikrogramma darbtejn kuljum (doża mhux awtorizzata biex tintuża f'COPD), ma' salmeterol 50 mikrogramma darbtejn kuljum biss (ara sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1). Incidenza simili ta' pulmonite fil-grupp ta' salmeterol/fluticasone propionate kienet osservata fl-istudji kollha. F'TORCH, pazjenti ta' età akbar, pazjenti li għandhom indiċi tal-massa tal-ġisem aktar baxx ($<25 \text{ kg/m}^2$) u pazjenti b'marda severa ħafna ($\text{FEV}_1 < 30\%$ ta' dak imbassar) kellhom l-akbar riskju li jiżviluppaw pulmonite irrISPettivament mit-trattament.

It-tobba għandhom jibqgħu attenti għall-possibbiltà ta' żvilupp ta' pulmonite u infezzjonijiet oħra tal-apparat respiratorju ta' isfel f'pazjenti b'COPD peress li l-karatteristiċi kliniċi ta' infezzjonijiet u rkadar bħal dawn spiss jikkoinċidu. Jekk pazjent b'COPD severa jkollu pulmonite, trattament b'Aerivio Spiromax għandu jiġi evalwat mill-ġdid.

Pulmonite f'pazjenti b'COPD

Zieda fl-incidenza ta' pulmonite, inkluż pulmonite li teħtieġ dħul l-isptar, giet osservata f'pazjenti b'COPD li kienu qed jirċievu kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs. Hemm xi evidenza ta' riskju akbar ta' pulmonite b'zieda fid-doża tal-isteroidi iżda dan ma ntweriex b'mod konkluziv fl-istudji kollha.

M'hemm l-ebda evidenza klinika konkluziva għal differenzi ġewwa l-klassi fil-kobor tar-riskju ta' pulmonite fost prodotti kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs.

It-tobba għandhom jibqgħu attenti għall-possibbiltà ta' żvilupp ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD peress li l-karatteristiċi kliniċi ta' infezzjonijiet bħal dawn jikkoinċidu mas-sintomi ta' aggravar ta' COPD. Jekk pazjent b'COPD severa kellu pulmonite, it-trattament b'Aerivio Spiromax għandu jiġi evalwat mill-ġdid.

Fatturi ta' riskju għall-pulmonite f'pazjenti b'COPD jinkludu tipjip attwali, età akbar, indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) baxx u COPD severa.

Popolazzjonijiet etniċi

Data minn prova klinika kbira (Prova ta' Riċerka Dwar l-Ażżma b'Aktar Minn Ċentru Wieħed b'Salmeterol, SMART [*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*]) issuggeriet li pazjenti Amerikani-Afrikani kellhom riskju akbar ta' avvenimenti serji relatati mar-respirazzjoni jew imwiet meta jużaw salmeterol meta mqabbel ma' plaċebo (ara sezzjoni 5.1). Mhuwiex magħruf jekk dan kienx minħabba fatturi farmakoġenetiċi jew fatturi oħra. Pazjenti b'antenati Afrikani suwed jew Afro-Karibjani għalhekk għandhom jiġu mitluba biex ikomplu t-trattament iżda biex ifittxu parir mediku jekk is-sintomi tal-ażżma jibqgħu ma jiġux ikkontrollati jew imorru għall-aġar waqt li jkunu qed jużaw Aerivio Spiromax.

Popolazzjoni pedjatrika

Aerivio Spiromax mhux indikat għal użu fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, għandu jiġi nnutat li tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 16-il sena li jieħdu dozi għoljin ta' fluticasone propionate (tipikament ≥ 1000 mikrogramma/jum) jistgħu jkunu f'riskju partikolari. Jistgħu jseħħu effetti sistemici, b'mod partikolari b'dozi għoljin preskritti għal perjodi twal. Effetti sistemici possibbli jinkludu s-sindrome ta' Cushing, karatteristiċi Cushingoid, soppressjoni adrenal, kriżi adrenal, akuta u ttardjar tat-tkabbir fi tfal u adolexxenti u aktar rari, firxa ta' effetti psikoloġiċi jew ta' mġiba li jinkludu attività psikomotorja eċċessiva, disturbi fl-irqad, ansjetà, depressjoni jew aggressjoni. Wieħed għandu jikkunsidra li jirreferi t-tifel/tifla jew adolexxenti għand speċjalista tas-sistema respiratorja tat-tfal. Huwa rakkomandat li t-tul ta' tfal li jirċievu trattament fit-tul b'kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs jiġi ssorveljat b'mod regolari. Id-doża tal-kortikosteroid li jittieħed man-nifs dejjem għandha titnaqqas sal-inqas doża li fiha jinżamm kontroll effettiv tal-ażżma.

Infezzjonijiet fil-halq

Minhabba l-komponent fluticasone propionate, f'xi pazjenti jistgħu jseħhu ħanqa u kandidjasi (traxx) tal-halq u l-gerżuma u b'mod rari tal-esofagu. Kemm ħanqa kif ukoll l-inċidenza ta' kandidjasi tal-halq u l-gerżuma jistgħu jittaffew billi tlaħlaħ il-halq bl-ilma u tobżoq l-ilma 'l barra u/jew ħasil tas-snien wara li tuża l-prodott. Kandidjasi sintomatika tal-halq u l-gerżuma tista' tiġi ttrattata b'terapija topika kontra l-fungi waqt li jitkompla Aerivio Spiromax.

Eċċipienti

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti b'intolleranza severa għal lactose għandhom jużaw din il-mediċina b'kawtela u dawk li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina. L-eċċipjent lactose jista' jkun fih ammonti żgħira ta' proteini tal-ħalib li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi f'dawk b'sensittività eċċessiva jew allergija severa għal proteini tal-ħalib.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Imblokkaturi tar-riċetturi beta adrenerġiċi jistgħu jdgħajfu jew jantagonizzaw l-effett ta' salmeterol. Kemm imblokkaturi tar-riċetturi β mhux selettivi kif ukoll dawk selettivi għandhom jiġu evitati sakemm ma jkunx hemm raġunijiet konvinċenti għall-użu tagħhom. Ipokalimja potenzjalment serja tista' tirriżulta minn terapija b'agonist tar-riċetturi β_2 . Kawtela partikolari hija rakkomandata f'ażżma akuta severa għax dan l-effett jista' jitqawwa permezz ta' trattament flimkien ma' derivattivi ta' xanthine, sterojdi u diuretici.

Użu flimkien ta' prodotti mediċinali li fihom β adrenerġiċi oħrajn jista' jkollu effett potenzjalment addittiv.

Salmeterol

Inibituri qawwija ta' CYP3A4

Għoti flimkien ta' ketoconazole (400 mg mill-halq darba kuljum) u salmeterol (50 mikrogramma meħuda man-nifs darbtejn kuljum) fi 15-il individwu f'saħħithom għal 7 ijiem wassal għal żieda sinifikanti fl-esponiment għal salmeterol fil-plażma (C_{max} ta' 1.4 darbiet u AUC ta' 15-il darba). Dan jista' jwassal għal żieda fl-inċidenza ta' effetti sistemici oħra ta' trattament b'salmeterol (eż. titwil tal-intervall QTc u palpitazzjonijiet) meta mqabbel ma' trattament ta' salmeterol jew ketoconazole waħedhom (ara sezzjoni 4.4).

Effetti klinikament sinifikanti ma kinux osservati fuq il-persjoni tad-demem, ir-rata tal-qalb, livelli ta' glucose fid-demem u ta' potassjum fid-demem. Għoti flimkien ma' ketoconazole ma' żiedx il-half-life tal-eliminazzjoni ta' salmeterol u ma' żiedx l-akkumulazzjoni ta' salmeterol b'dożi ripetuti.

L-għoti flimkien ta' ketoconazole għandu jiġi evitat, sakemm il-benefiċċju ma jkunx akbar miż-żieda fir-riskju potenzjali ta' effetti sistemici ta' trattament b'salmeterol. Huwa probabbli li jkun hemm riskju simili ta' interazzjoni ma' inibituri potenti oħra ta' CYP3A4 (eż. itraconazole, telithromycin, ritonavir).

Inibituri moderati ta' CYP3A4

Għoti flimkien ta' erythromycin (500 mg mill-halq tliet darbiet kuljum) u salmeterol (50 mikrogramma meħuda man-nifs darbtejn kuljum) fi 15-il individwu f'saħħithom għal 6 ijiem wassal għal żieda żgħira iżda mhux statistikament sinifikanti fl-esponiment għal salmeterol (C_{max} ta' 1.4 darbiet u AUC ta' 1.2 darbiet). Għoti flimkien ma' erythromycin ma' kienx assoċjat ma' l-ebda effetti avversi serji.

Fluticasone propionate

Taħt ċirkostanzi normali, jintlaħqu konċentrazzjonijiet baxxi ta' fluticasone propionate fil-plażma wara dożi għal man-nifs, minhabba metabolizmu estensiv tal-ewwel pass u tneħħija sistemika għolja medjata miċ-ċitokroma P450 3A4 fil-musrana u l-fwied. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-mediċina medjati minn fluticasone propionate mhumiex probabbli.

Fi studju dwar interazzjoni f'individwi f'saħħithom b'fluticasone propionate mogħti fl-immieher, ritonavir (inibitur qawwi ta' ċitokroma P450 3A4) 100 mg darbtejn kuljum żied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fluticasone propionate b'diversi mijiet ta' drabi, li jwassal għall-konċentrazzjonijiet ta' cortisol

fi-serum imnaqqsa sew. Informazzjoni dwar din l-interazzjoni hija nieqsa għal fluticasone propionate li jittiehed man-nifs, iżda hija mistennija zieda ċara fil-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma. Ġew irrappurtati każijiet tas-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali. Il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata sakemm il-benefiċċju ma jkunx akbar miż-zieda fir-riskju ta' effetti mhux mixtieqa sistemici tal-glukokortikoidi.

Fi studju żgħir f'voluntiera f'saħħithom, ketoconazole, inibitur ta' CYP3A f'it inqas potenti zied l-esponiment għal fluticasone propionate wara inalazzjoni waħda b'150%. Dan wassal għal tnaqqis akbar ta' kortisol fil-plażma meta mqabbel ma' fluticasone propionate waħdu. Trattament fl-istess waqt b'inibituri potenti oħra ta' CYP3A, bħal itraconazole, u inibituri moderati ta' CYP3A, bħal erythromycin, wkoll huwa mistenni li jzid l-esponiment sistemiku għal fluticasone propionate u r-riskju ta' effetti mhux mixtieqa sistemici. Kawtela hija rakkomandata u jekk possibbli għandu jiġi evitat trattament fit-tul b'medicini bħal dawn.

Ko-trattament b'inibituri CYP3A, inklużi prodotti li fihom il-cobicistat, huwa mistenni li jzid ir-riskju ta' effetti sekondarji sistemici. Il-kombinazzjoni għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju akbar ta' effetti sekondarji sistemici tal-kortikosteroidi, f'liema każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossici fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' salmeterol u fluticasone propionate. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva wara l-ghoti ta' agonisti tar-riċetturi β_2 adrenerġici u glukokortikosteroidi (ara sezzjoni 5.3).

L-ghoti ta' Aerivio Spiromax lil nisa tqal għandu jiġi kkunsidrat biss jekk il-benefiċċju mistenni għall-omm ikun akbar minn kull riskju possibbli għall-fetu.

Fit-trattament ta' nisa tqal għandha tintuża l-aktar doża baxxa effettiva ta' fluticasone propionate meħtieġa biex jinżamm kontroll adegwat tal-ażżma.

Treddigh

Mhux magħruf jekk salmeterol u fluticasone propionate/metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Studji wrew li salmeterol u fluticasone propionate u l-metaboliti tagħhom, huma eliminati fil-halib ta' firien li qed iredgħu.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li jed jerdgħu mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Aerivio Spiromax, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda data fil-bnedmin. Madankollu, studji fuq l-annimali ma wrew l-ebda effetti ta' salmeterol jew fluticasone propionate fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Aerivio Spiromax m'għandu l-ebda effett jew f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Peress li Aerivio Spiromax fih salmeterol u fluticasone propionate, jistghu jkunu mistennija it-tip u s-severità ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' kull wiehied mis-sustanzi attivi. M'hemm l-ebda incidenza ta' avvenimenti avversi addizzjonali wara l-għoti flimkien taż-żewġ sustanzi attivi.

Reazzjonijiet avversi li kienu assoċjati ma' salmeterol/fluticasone propionate huma mogħtija hawn taht, elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli). Il-frekwenzi ġew derivati minn data minn provi kliniċi. L-incidenza fil-placebo ma ġietx ikkunsidrata.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Kandidjasi tal-ħalq u l-gerżuma Pulmonite (f'pazjenti b' COPD) Bronkite Kandidjasi fl-esofagu	Komuni Komuni ^{1,3,5} Komuni ^{1,3} Rari
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bil-manifestazzjonijiet li ġejjin: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fil-gilda Anġjoedima (edima l-biċċa l-kbira fil-wieċ u fil-ħalq u l-faringi) Sintomi respiratorji (qtugħ ta' nifs) Sintomi respiratorji (spażmi fil-bronki) Reazzjonijiet anafilattiċi inklużi xokk anafilattiku	Mhux komuni Rari Mhux komuni Rari Rari
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Sindrome ta' Cushing, karatteristiċi Cushingoid, Soppressjoni adrenali, Ittardjar fit-tkabbir fit-tfal u fl-adolesxenti, Tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam	Rari ⁴
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokaliġmja Iperglicemija	Komuni ³ Mhux komuni ⁴
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà Disturbi fl-irqad Tibdil fl-imġiba, inkluż attività psikomotorja eċċessiva u irritabilità (l-aktar fit-tfal) Depressjoni, aggressjoni (l-aktar fit-tfal)	Mhux komuni Mhux komuni Rari Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema	Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna ¹

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
nervuża	Rogħda	Mhux komuni
Disturbi fl-ghajnejn	Katarretti Glawkoma Vista, imċajpra (ara wkoll sezzjoni 4.4)	Mhux komuni Rari ⁴ Mhux magħruf
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet Takikardija Arritmiji kardijaċi (inklużi takikardija supraventrikulari u ekstrasistoli). Fibrillazzjoni tal-atrju Angina pectoris	Mhux komuni Mhux komuni Rari Mhux komuni Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Nażofaringite Irritazzjoni fil-gerżuma Ħanqa/disfonja Sinožite Bronkospazmu paradossali	Komuni ħafna ^{2,3} Komuni Komuni Komuni ^{1,3} Rari ⁴
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Komuni ^{1,3}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Bughawwieġ fil-muskoli Ksur trawmatiku Artralġja Mijalġja	Komuni Komuni ^{1,3} Komuni Komuni

1. Irrappurtati b'mod komuni bil-plaċebo
2. Irrappurtati b'mod komuni ħafna bil-plaċebo
3. Irrappurtati fuq firxa ta' 3 snin fi studju dwar COPD
4. Ara sezzjoni 4.4
5. Ara sezzjoni 5.1.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Gew irrappurtati effetti farmakoloġiċi ta' trattament b'agonist tar-riċetturi β_2 , bħal rogħda, palpitazzjonijiet u uġiġħ ta' ras, iżda dawn għandhom tendenza li jkunu temporanji u jonqsu b'terapija regolari.

Bronkospazmu paradossali jista' jsehh b'zieda immedjata fit-tharhir u l-qtugħ ta' nifs wara d-dożaġġ. Bronkospazmu paradossali jirrispon di għal bronkodilatur li jaħdem malajr u għandu jiġi ttrattat minnufih. Aerivio Spiromax għandu jitwaqqaf minnufih, il-pazjent evalwat u jekk ikun meħtieġ għandha tinbeda terapija alternattiva.

Minhabba l-komponent fluticasone propionate, f'xi pazjenti jistgħu jsehhu hanqa u kandidjasi (traxx) tal-ħalq u l-gerżuma u, b'mod rari, tal-esofagu. Kemm hanqa kif ukoll l-inċidenza ta' kandidjasi tal-ħalq u tal-gerżuma jistgħu jittaffew billi tlaħlaħ il-ħalq bl-ilma u tobżoq l-ilma 'l barra u/jew hasil tas-snien wara li tuża l-prodott. Kandidjasi sintomatika tal-ħalq u l-gerżuma tista' tiġi ttrattata b'terapija topika kontra l-fungi waqt li jitkompla Aerivio Spiromax.

Popolazzjoni pedjatrika

Aerivio Spiromax mhux indikat għal użu fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena (ara sezzjoni 4.2). Effetti sistemici possibbli f'dawn il-gruppi ta' età jinkludu s-sindrome ta' Cushing, karatteristiċi Cushingoid, soppressjoni adrenali u ttardjar tat-tkabbir fi tfal u adolexxenti (ara sezzjoni 4.4). It-tfal jista' jkollhom ukoll ansjetà, disturbi fl-irqad u l-bidliet fl-imġiba, inkluz attività eċċessiva u irritabilità.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx data disponibbli minn provi kliniċi dwar doża eċċessiva b'Aerivio Spiromax, madankollu data dwar doża eċċessiva biż-żewġ sustanzi attivi hija mogħtija hawn taħt:

Salmeterol

Is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva ta' salmeterol huma sturdament, żidiet fil-pressjoni sistolika tad-dem, roġħda, uġiġħ ta' ras u takikardija. Jekk it-terapija b'Aerivio Spiromax ikollha tiġi mwaqqfa minhabba doża eċċessiva tal-komponent agonist tar-riċetturi β tal-prodott mediċinali, għandha tiġi kkunsidrata proviżjoni ta' terapija xierqa ta' sostituzzjoni ta' sterojdi. Barra minn hekk, tista' ssehh ipokalmija u għalhekk il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati. Għandu jiġi kkunsidrat sostituzzjoni tal-potassium.

Fluticasone propionate

Akuta: Tehid man-nifs akut ta' dozi ta' fluticasone propionate li jaqbzu daww rakkomandati jista' jwassal għal soppressjoni temporanja tal-funzjoni adrenali. Dan ma jkunx jeħtieġ azzjoni ta' emergenza għax il-funzjoni adrenali tirkupra fi ftit jiem, kif verifikat mill-kejl ta' cortisol fil-plażma.

Doża eċċessiva kronika: Ir-riżerva adrenali għandha tiġi mmonitorjata u jista' jkun meħtieġ trattament b'kortikosterojdi sistemiku. Meta stabbilizzata, it-trattament għandu jitkompla b'kortikosterojdi li jittiehed man-nifs bid-doża rakkomandata. Ara sezzjoni 4.4: "Funzjoni adrenali".

F'każijiet ta' doża eċċessiva kemm akuta kif ukoll kronika ta' fluticasone propionate terapija b'Aerivio Spiromax għandha titkompla b'doża xierqa biex jiġi kkontrollati s-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard ostruttiv tal-passaġġi tan-nifs, adrenergici flimkien ma' kortikosteroidi jew mediċini oħra, minbarra antikolinergici, Kodiċi ATC: R03AK06

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Aerivio Spiromax fih salmeterol u fluticasone propionate, li għandhom modi ta' azzjoni differenti.

Il-mekkaniżmi ta' azzjoni rispettivi taż-żewġ sustanzi attivi huma diskussi hawn taht.

Salmeterol:

Salmeterol huwa agonist selettiv li jaħdem fit-tul (12-il siegħa) tar-riċetturi β_2 adrenergici b'katina tal-ġenb twila li tehel ma' exo-sit tar-riċettur.

Salmeterol jipproduċi żmien itwal ta' bronkodilatazzjoni, li ddum għal mill-inqas 12-il siegħa, meta mqabbel ma' dozi rakkomandati ta' agonisti tar-riċetturi β_2 konvenzjonali li jaħdmu għal żmien qasir.

Fluticasone propionate:

Fluticasone propionate mogħti permezz ta' tehid man-nifs b'dozi rakkomandati għandu azzjoni glukokortikoidja kontra l-infjammazzjoni fil-pulmuni, li jwassal għal tnaqqis fis-sintomi u l-aggravar tal-ażżma, b'inqas effetti avversi minn meta l-kortikosteroidi jingħataw b'mod sistemiku.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudji deskritti hawn taht (GOAL, TORCH u SMART) twettqu bl-istess kombinazzjoni ta' doza fissa, salmeterol xinafoate u fluticasone propionate, iżda studjow prodott awtorizzat qabel; l-istudji deskritti ma twettqux b'Aerivio Spiromax.

Salmeterol/Fluticasone propionate - Provi klinici dwar l-ażżma

Studju ta' tnax-il xahar (Biex Jinkiseb l-Aħjar Kontroll tal-Ażżma, GOAL - *Gaining Optimal Asthma Control*), fuq 3416-il pazjent adulti u adolexxenti b'ażżma persistenti, qabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' salmeterol/fluticasone propionate ma' kortikosteroid meħud man-nifs (fluticasone propionate) waħdu sabiex jiġi determinat jekk l-għanijiet tal-immaniġġjar tal-ażżma setgħux jintlaħqu. It-trattament kien miżjud kull 12-il ġimgħa sa ma ntlahaq ***kontroll totali** jew sakemm intlaħqet l-ogħla doza tal-mediċina tal-istudju. GOAL wera li aktar pazjenti trattati b'salmeterol/fluticasone propionate kisbu kontroll tal-ażżma minn pazjenti trattati b'kortikosteroid meħud man-nifs (ICS - *inhaled corticosteroid*) waħdu u dan il-kontroll inkiseb b'doza aktar baxxa ta' kortikosteroid.

**Ażżma ikkontrollata tajjeb* inkisbet aktar malajr b'salmeterol/fluticasone propionate milli b'ICS waħdu. Iż-żmien fuq it-trattament għal 50% tal-individwi biex jiksibu l-ewwel ġimgħa individwali *kkontrollata tajjeb* kien ta' 16-il ġurnata għal salmeterol/fluticasone propionate meta mqabbel ma' 37 ġurnata għall-grupp ta' ICS. Fis-sottogrupp ta' azzmatichi li qatt ma kienu ħadu sterojdi qabel iż-żmien sal-ewwel ġimgħa individwali *kkontrollata tajjeb* kien ta' 16-il ġurnata għal trattament b'salmeterol/fluticasone propionate meta mqabbel ma' 23 ġurnata wara trattament b'ICS.

Ir-rizultati globali tal-istudju wrew:

Persentaġġ ta' Pazjenti li Kisbu Ażżma *Ikkontrollata Tajjeb (WC – Well Controlled) u **Ikkontrollata Totalment (TC – Totally Controlled) fuq 12-il xahar				
Trattament ta' Qabel l-Istudju	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
L-ebda ICS (SABA waħdu)	78%	50%	70%	40%
ICS ta' doza baxxa (≤ 500 mikrogramma BDP jew ekwivalenti/jum)	75%	44%	60%	28%
ICS ta' doza medja (> 500 sa	62%	29%	47%	16%

1000 mikrogramma BDP jew ekwivalenti/jum)				
Riżultati tat-3 livelli ta' trattament miġbura f'daqqa	71%	41%	59%	28%

*Azzma ikkontrollata tajjeb - jumejn jew inqas b'punteġġ ta' sintomi akbar minn 1 (punteġġ ta' sintomi 1 definit b'hala 'sintomi għal perjodu qasir wiehed matul il-ġurnata'), użu ta' SABA għal jumejn jew inqas u 4 okkażjonijiet/ġimgha jew inqas, 80% jew aktar tal-fluss ta' espirazzjoni massimu mbassar ta' filgħodu, l-ebda qawmien matul il-lejl, l-ebda rkadar u l-ebda effetti sekondarji li jimponu bidla fit-terapija

**Kontroll totali tal-ażżma - l-ebda sintomi, l-ebda użu ta' SADA, 80% jew aktar tal-fluss ta' espirazzjoni massimu mbassar ta' filgħodu, l-ebda qawmien matul il-lejl, l-ebda rkadar u l-ebda effetti sekondarji li jimponu bidla fit-terapija

Ir-riżultati ta' dan l-istudju jissuggerixxu li salmeterol/fluticasone propionate 50/100 mikrogramma darbtejn kuljum jista' jiġi kkunsidrat b'hala terapija ta' manteniment inizjali f'pazjenti b'ażżma persistenti moderata li għalihom kontroll rapidu tal-ażżma huwa meqjus essenzjali (ara sezzjoni 4.2).

Studju double blind, randomised bi grupp parallel fuq 318-il pazjent b'ażżma persistenti b'età ta' ≥18-il sena evalwa s-sigurtà u t-tollerabilità ta' għoti ta' żewġ inalazzjonijiet darbtejn kuljum (doża doppja) ta' salmeterol/fluticasone propionate għal ġimagħtejn. L-istudju wera li rduppar tal-inalazzjonijiet ta' kull qawwa ta' salmeterol/fluticasone propionate sa 14-il ġurnata irriżulta f'żieda żgħira f'avvenimenti avversi relatati ma' agonisti tar-riċetturi β (roġħda - pazjent wiehed [1%] kontra 0, palpitazzjonijiet - 6 [3%] kontra 1 [<1%], bughawwieġ fil-muskoli - 6 [3%] kontra 1 [<1%]) u incidenza simili ta' avvenimenti avversi relatati ma' kortikosteroid meħud man-nifs (eż. kandidjasi orali - 6 [6%] kontra 16 [8%], hanqa - 2 [2%] kontra 4 [2%]) meta mqabbel ma' inalazzjoni waħda darbtejn kuljum. Għandha tiġi meqjusa ż-żieda żgħira fl-avvenimenti avversi relatati ma' agonist tar-riċetturi β jekk irduppar tad-doża ta' salmeterol/fluticasone propionate jiġi kkunsidrat mit-tabib f'pazjenti adulti li jehtieġu terapija addizzjonali għal żmien qasir (sa 14-il ġurnata) ta' kortikosteroid li jittiehed man-nifs.

Provi kliniċi dwar Salmeterol/fluticasone propionate f' COPD

TORCH kien studju ta' 3 snin biex jevalwa l-effett ta' trattament b'salmeterol/fluticasone propionate trab li jittiehed man-nifs 50/500 mikrogramma darbtejn kuljum, salmeterol trab li jittiehed man-nifs 50 mikrogramma darbtejn kuljum, fluticasone propionate (FP) trab li jittiehed man-nifs 500 mikrogramma darbtejn kuljum jew placebo fuq il-mortalità minn kull kawża f'pazjenti b' COPD. Pazjenti b' COPD b' FEV₁ fil-linja bażi (qabel teħid ta' bronkodilatur) <60% tan-normal imbassar ġew randomised għal medikazzjoni double-blind. Matul l-istudju, il-pazjenti kienu permessi terapija tas-soltu għal COPD bl-eċċezzjoni ta' kortikosteroidi ohra li jittiehdu man-nifs, bronkodilaturi li jaġixxu fit-tul u kortikosteroidi sistemiċi li jaġixxu fit-tul. L-istat ta' sopravivenza wara 3 snin kien determinat għall-pazjenti kollha irrispettivament mill-irtirar mill-medikazzjoni tal-istudju. Il-punt tat-tmiem primarju kien tnaqqis fil-mortalità minn kull kawża wara 3 snin għal salmeterol/fluticasone propionate kontra placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/fluticasone propionate 50/500 N = 1533
Mortalità minn kull kawża wara 3 snin				
Numru ta' mwiet (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Proporzjon ta' Periklu kontra Placebo (CIs) valur p	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
Proporzjon ta' Periklu' fluticasone propionate/salmeterol 500/50 kontra komponenti (CIs) valur p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. Valur p mhux sinifikanti wara aġġustament għal 2 analiżi interim fuq il-paragun tal-effikaċja primarja

minn analizi log-rank stratifikata skont l-istat ta' tipjip

Kien hemm tendenza lejn sopravivenza mtejba f'individwi ttrattati b'salmeterol/fluticasone propionate meta mqabbel mal-placebo fuq 3 snin izda dan ma kisibx il-livell statistikament sinifikanti $p \leq 0.05$.

Il-persentaġġ ta' pazjenti li mietu fi żmien 3 snin minhabba kawzi relatati ma' COPD kien ta' 6.0% għall-placebo, 6.1% għal salmeterol, 6.9% għal FP u 4.7% għal salmeterol/fluticasone propionate.

In-numru medju ta' episodji ta' rkadar moderat sa sever kull sena kien imnaqqas b'mod sinifikanti b'salmeterol/fluticasone propionate (FP) meta mqabbel ma' trattament b'salmeterol, FP u placebo (rata medja fil-grupp ta' salmeterol/fluticasone propionate ta' 0.85 meta mqabbel ma' 0.97 fil-grupp ta' salmeterol, 0.93 fil-grupp ta' FP u 1.13 bil-placebo). Dan jittrađuċi għal tnaqqis fir-rata ta' episodji ta' rkadar moderat sa sever ta' 25% (CI ta' 95%: 19% sa 31%; $p < 0.001$) meta mqabbel mal-placebo, 12% meta mqabbel ma' salmeterol (CI ta' 95%: 5% sa 19%, $p = 0.002$) u 9% meta mqabbel ma' FP (CI ta' 95%: 1% sa 16%, $p = 0.024$). Salmeterol u FP naqqsu b'mod sinifikanti r-rati ta' irkadar meta mqabbel ma' placebo b'15% (CI ta' 95%: 7% sa 22%; $p < 0.001$) u 18% (CI ta' 95%: 11% sa 24%; $p < 0.001$) rispettivament.

Il-Kwalità tal-Hajja Relatata mas-Sahha, kif imkejla mill-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' San Ġorġ (SGRQ – *St George's Respiratory Questionnaire*) tgiebet bit-trattamenti attivi kollha meta mqabbel mal-placebo. It-titjib medju fuq tliet snin għal salmeterol/fluticasone propionate mqabbel mal-placebo kien ta' -3.1 unitajiet (CI ta' 95%: -4.1 sa -2.1; $p < 0.001$) u meta mqabbel ma' salmeterol kien ta' -2.2 unitajiet ($p < 0.001$) u meta mqabbel ma' FP kien ta' -1.2 unitajiet ($p = 0.017$). Tnaqqis ta' 4 unitajiet huwa kkunsidrat klinikament rilevanti.

Stima tal-probabbiltà ta' 3 snin li wiehed ikollu pulmonite irrappurtata bħala avveniment avvers kienet ta' 12.3% għall-placebo, 13.3% għal salmeterol, 18.3% għal FP u 19.6% għal salmeterol/fluticasone propionate (proporzjon ta' periklu għal salmeterol/fluticasone propionate kontra placebo: 1.64, CI ta' 95%: 1.33 sa 2.01, $p < 0.001$). Ma kien hemm l-ebda żieda ta' imwiet relatati ma' pulmonite; imwiet waqt it-trattament li kienu aġġudikati bħala primarjament ikkawżati minn pulmonite kienu 7 għall-placebo, 9 għal salmeterol, 13 għal FP u 8 għal salmeterol/fluticasone propionate. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-probabbiltà ta' ksur fl-għadam (5.1% placebo, 5.1% salmeterol, 5.4% FP u 6.3% salmeterol/fluticasone propionate; proporzjon ta' periklu għal salmeterol/fluticasone propionate kontra placebo: 1.22, CI ta' 95%: 0.87 sa 1.72, $p = 0.248$).

Provi kliniċi kkontrollati bil-placebo, fuq 6 u 12-il xahar, urew li l-użu regolari ta' salmeterol/fluticasone propionate 50/500 mikrogramma itejjeb il-funzjoni tal-pulmun u jnaqqas il-qtugħ ta' nifs u l-użu ta' medikazzjoni ta' serħan.

Studji SCO40043 u SCO100250 kienu studji b'replika, randomised, double-blind u bi grupp parallel li qabblu l-effett ta' salmeterol/fluticasone propionate 50/250 mikrogramma darbtejn kuljum (doża mhux liċenzjata għat-trattament ta' COPD fl-Unjoni Ewropea) ma' salmeterol 50 mikrogramma darbtejn kuljum fuq ir-rata annwali ta' episodji ta' rkadar moderat/sever f'individwi b'COPD b'FEV₁ ta' inqas minn 50% ta' dak imbassar u passat ta' episodji ta' rkadar. Episodji ta' rkadar moderat/sever kienu definiti bħala aggravar ta' sintomi li jehtieġ trattament b'kortikosterojdi orali u/jew antibijotiċi jew dħul l-isptar.

Il-provi kellhom perjodu ta' introduzzjoni ta' 4 ġimghat li matulu l-individwi kollha rċevew salmeterol/FP 50/250 open-label biex tiġi standardizzata l-farmakoterapija ta' COPD u tiġi stabilizzata l-marda qabel randomisation għall-medikazzjoni blinded tal-istudju għal 52 ġimgha. L-individwi kienu randomised 1:1 għal salmeterol/FP 50/250 (ITT totali $n = 776$) jew salmeterol (ITT totali $n = 778$). Qabel il-perjodu ta' introduzzjoni, l-individwi waqqfu l-użu ta' mediċini preċedenti għal COPD hlief bronkodilaturi li jaħdmu għal żmien qasir. L-użu fl-istess waqt ta' mediċini agonisti tar-riċetturi β_2 u antikolinergici li jittiehdu man-nifs u li jaħdmu għal żmien twil, prodotti li għandhom kombinazzjoni ta' salbutamol/ipratropium bromide, agonisti tar-riċetturi β_2 orali u preparazzjonijiet ta' theophylline ma kinux permessi matul il-perjodu ta' trattament. Kortikosterojdi orali u antibijotiċi kienu permessi għat-trattament akut ta' episjodi ta' rkadar ta'

COPD b'linji gwida speċifiċi għall-użu. L-individwi użaw salbutamol fuq bażi ta' skont il-bżonn matul l-istudju.

Ir-riżultati taż-żewġ studji wrew li trattament b'salmeterol/fluticasone propionate 50/250 wassal għal rata annwali aktar aktar baxxa b'mod sinifikanti ta' episodji ta' rkadar moderat/sever ta' COPD meta mqabbel ma' salmeterol (SCO40043: 1.06 u 1.53 għal kull individwu fis-sena, rispettivament, proporzjon ta' rata ta' 0.70, CI ta' 95%: 0.58 sa 0.83, $p < 0.001$; SCO100250: 1.10 u 1.59 għal kull individwu kull sena, rispettivament, proporzjon ta' rata ta' 0.70, CI ta' 95%: 0.58 sa 0.83, $p < 0.001$). Sejbiet għall-kejl sekondarju tal-effikaċja (żmien sal-ewwel episodju ta' rkadar moderat/sever, ir-rata annwali ta' episodji ta' rkadar li jehtieġu kortikosteroidi orali, u FEV₁ ta' filgħodu (AM - morning) qabel id-doża) iffavorixxa b'mod sinifikanti salmeterol/fluticasone propionate 50/250 mikrogramma darbtejn kuljum fuq salmeterol. Il-profilu ta' avvenimenti avversi kienu simili bl-eċċezzjoni ta' inċidenza oghla ta' pulmonite u effetti sekondarji lokali magħrufa (kandidjasi u disfonja) fil-grupp ta' salmeterol/fluticasone propionate 50/250 mikrogramma darbtejn kuljum meta mqabbel ma' salmeterol. Avvenimenti relatati ma' pulmonite kienu rrapportati għal 55 (7%) individwu fil-grupp ta' salmeterol/fluticasone propionate 50/250 mikrogramma darbtejn kuljum u għal 25 (3%) fil-grupp ta' salmeterol. L-inċidenza akbar ta' pulmonite irrappurtata b'salmeterol/fluticasone propionate 50/250 mikrogramma darbtejn kuljum tidher li hija ta' kobor simili għall-inċidenza irrappurtata wara trattament b'salmeterol/fluticasone propionate 50/500 mikrogramma darbtejn kuljum f'TORCH.

Il-Prova ta' Riċerka Dwar l-Ażżma b'Aktar Minn Ċentru Wiehed b'Salmeterol (SMART - Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

SMART kien studju ta' 28 gimgħa b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo, bi grupp parallel fl-Istati Uniti fejn 13,176 pazjent kienu randomised għal salmeterol (50 mikrogramma darbtejn kuljum) u 13,179 pazjent għal plaċebo flimkien ma' terapija tas-soltu għall-ażżma tal-pazjent. Il-pazjenti ddaħħlu fl-istudju jekk kellhom età ta' ≥ 12 -il sena, kellhom l-ażżma u jekk kienu qed jużaw mediċini għall-ażżma (izda mhux LABA). Mad-dhul fl-istudju kien irregistrat l-użu ta' ICS fil-linja bażi, izda dan ma kienx mehtieġ fl-istudju. Il-punt tat-tmiem primarju fi SMART kien in-numru kkombinat ta' mwiet relatati mar-respirazzjoni u esperjenzi ta' periklu għal hajja relatati mar-respirazzjoni.

Sejbiet ewlenin minn SMART: punt tat-tmiem primarju

Grupp ta' pazjent	Numru ta' avvenimenti tal-punt tat-tmiem primarju/numru ta' pazjenti		Riskju Relattiv (intervalli ta' kunfidenza ta' 95%)
	salmeterol	plaċebo	
Il-pazjenti kollha	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
Pazjenti li kienu qed jużaw steroidi li jittiehdu man-nifs	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Pazjenti li ma kinux qed jużaw steroidi li jittiehdu man-nifs	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
Pazjenti Amerikani-Afrikani	20/2,366	5/2,319	4.10 (1.54, 10.90)

(Riskju mnizzel b'tipa grassa huwa statistikament sinifikanti fil-livell ta' 95%.)

Sejbiet ewlenin minn SMART skont l-użu ta' steroidi li jittiehdu man-nifs fil-linja bażi: punti tat-tmiem sekondarji

	Numru ta' avvenimenti tal-punt tat-tmiem sekondarju/numru ta' pazjenti		Riskju Relattiv (intervalli ta' kunfidenza ta' 95%)
	salmeterol	plaċebo	
Mewt relatata mar-respirazzjoni			
Pazjenti li kienu qed jużaw steroidi li jittiehdu man-nifs	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Pazjenti li ma kinux qed jużaw steroidi li jittiehdu man-nifs	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)
Mewt relatata mal-ażżma jew esperjenza ta' periklu għall-hajja ikkombinati			
Pazjenti li kienu qed jużaw steroidi li	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)

jittieħdu man-nifs			
Pazjenti li ma kinux qed jużaw steroidi li jittieħdu man-nifs	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Mewt relatata mal-ażżma			
Pazjenti li kienu qed jużaw steroidi li jittieħdu man-nifs	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Pazjenti li ma kinux qed jużaw steroidi li jittieħdu man-nifs	9/7049	0/7041	*

(* = ma setgħax jiġi ikkalkulat peress li ma kien hemm l-ebda avveniment fil-grupp tal-plaċebo. Riskju mnizżel b'tipa grassa huwa statistikament sinifikanti fil-livell ta' 95%. Il-punti tat-tmiem sekondarji fit-tabella ta' fuq laħqu sinifikanza statistika fil-popolazzjoni kollha.) Il-punti tat-tmiem sekondarji ta' mewt minhabba kwalunkwe kawża jew esperjenza ta' periklu għall-ħajja ikkombinati, mewt minhabba kwalunkwe kawża, jew dħul l-isptar minhabba kwalunkwe kawża ma laħqux sinifikanza statistika fil-popolazzjoni kollha.

Rata Massima ta' Fluss Inspiratorju permezz tal-Apparat Spiromax

Twettaq studju randomised, open-label u cross-over fi tfal u adolexxenti bl-ażżma (età ta' 4-17-il sena), f'adulti bl-ażżma (età ta' 18-45 sena), f'adulti b'marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - *chronic obstructive pulmonary disease*) (età ta' aktar minn 55 snin) u voluntiera f'saħħithom (età ta' 18-45 sena) biex tiġi evalwata r-rata massima ta' fluss inspiratorju (PIFR - *peak inspiratory flow rate*) u parametri oħra relatati mal-inalazzjoni wara inalazzjoni minn apparat Spiromax (li jkun fih plaċebo) meta mqabbel ma' inalazzjoni minn apparat għat-tehid man-nifs b'dożi multipli ta' trab niexef diġà fuq is-suq (li fih plaċebo). L-impatt tal-aħjar taħriġ (jiġifieri tehid ta' nifs qawwi 'l ġewwa mal-inalazzjoni) fit-teknika ta' inalazzjoni minn inalatur ta' trab niexef fuq il-veloċità u l-volum tal-inalazzjoni ġie evalwat f'dawn il-gruppi ta' individwi, flimkien ma' valutazzjoni ta' differenzi potenzjali fir-riżultat tal-inalazzjoni skont l-apparati użati.

Id-data mill-istudju indikat li irrispettivament mill-età u mis-severità tal-marda eżistenti, tfal, adolexxenti u adulti bl-ażżma kif ukoll pazjenti b'COPD kienu kapaci jiksbu rati ta' fluss inspiratorju permezz tal-apparat Spiromax li kienu simili għal dawk iġġenerati permezz ta' apparat għat-tehid man-nifs b'dożi multipli ta' trab niexef diġà fuq is-suq. PIFR medja milħuqa mill-pazjenti bl-ażżma jew COPD bl-aħjar taħriġ (jiġifieri inalazzjoni bil-qawwa) kienet aktar minn 60 L/min, rata ta' fluss li biha ż-żewġ apparati studjati huma magħrufa li jagħtu ammonti komparabbli ta' mediċina lill-pulmuni.

L-individwi kollha bl-ażżma jew b'COPD laħqu valuri ta' PIFR ta' aktar minn 60 L/min wara taħriġ ottimali. Huwa importanti li tiegħu nifs qawwi 'l ġewwa sabiex jiġi żgurat dożaġġ ottimali.

Rata ta' fluss ta' aktar minn 60L/min hija meħtieġa għall-aħjar twassil tal-mediċina lejn il-pulmuni permezz tal-inalatur b'dożi multipli ta' trab niexef Spiromax.

Sabiex jiġi żgurat li l-pazjenti jiksbu l-PIFR meħtieġa biex titwassal id-doża meħtieġa, il-pazjent huwa meħtieġa li jiġi mħarreg dwar l-użu tal-apparat Spiromax inkluż istruzzjonijiet dwar il-ħtieġa li jieħu nifs qawwi 'l ġewwa (ara Sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Aerivio Spiromax mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena. Is-sigurtà u effikaċja ta' Aerivio Spiromax f'din il-popolazzjoni żagħżugħa għadhom ma ġewx determinati s'issa. Id-data ppreżentata hawn taħt tirreferi għal doża aktar baxxa tal-kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha dawn iż-żewġ sustanzi attivi, b'doża u qawwa li mhux disponibbli għal Aerivio Spiromax. L-istudji deskritti twettqu bi prodott awtorizzat qabel disponibbli fi tliet qawwiet differenti; l-istudji ma twettqux b'Aerivio Spiromax.

Fi studju fuq 158 tifel u tifla ta' età minn 6 snin sa 16-il sena b'ażżma sintomatika, il-kombinazzjoni ta' salmeterol/ fluticasone propionate hija effikaċi daqs doża rduppjata ta' fluticasone propionate rigward il-kontroll tas-sintomi u l-funzjoni tal-pulmun. Dan l-istudju ma kienx maħsub biex jinvestiga l-effett fuq irkadar.

Fi prova ta' 12-il ġimgħa ta' tfal ta' età minn 4 snin sa 11-il sena [n=257] ittrattati b'salmeterol/fluticasone propionate 50/100 jew salmeterol 50 mikrogramma + fluticasone propionate 100 mikrogramma it-tnejn darbtejn kuljum, iż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom żieda ta' 14% fir-rata massima ta' fluss espiratorju kif ukoll titjib fil-punteġġ tas-sintomi u l-użu ta' salbutamol *bħala salvataġġ*. Ma kienx hemm differenzi bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Ma kien hemm l-ebda differenza fil-parametri tas-sigurtà bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament.

Fi prova ta' 12-il ġimgħa ta' tfal minn 4 snin sa 11-il sena [n=203] randomised fi studju bi grupp parallel b'ażżma persistenti u li kienu sintomatiċi fuq kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs, is-sigurtà kienet l-oġġettiv primarju. It-tfal irċevew salmeterol/fluticasone propionate (50/100 mikrogramma) jew fluticasone propionate (100 mikrogramma) waħdu darbtejn kuljum. Żewġ itfal fuq salmeterol/ fluticasone propionate u 5 itfal fuq fluticasone propionate irtiraw minhabba aggravar tal-ażżma. Wara 12-il ġimgħa l-ebda tifel jew tifla fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma' kellhom tnehhija ta' 24 siegħa ta' cortisol fl-awrina anormalment baxxa. Ma kien hemm l-ebda differenza oħra fil-profil tas-sigurtà bejn il-gruppi ta' trattament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Għall-finijiet farmakokinetiċi kull komponent jista' jiġi kkunsidrat b'mod separat.

Salmeterol

Salmeterol jaġixxi lokalment fil-pulmun għalhekk il-livelli fil-plażma mhumex indikazzjoni ta' effetti terapewtiċi. Barra minn hekk hemm biss data limitata disponibbli dwar il-farmakokinetika ta' salmeterol minhabba d-diffikultà teknika biex tiġi mkejla l-medicina fil-plażma minhabba l-koncentrazzjonijiet baxxi fil-plażma b'dozi terapewtiċi (madwar 200 pikogramma/mL jew inqas) miksuba wara dożaġġ meħud man-nifs.

Fluticasone propionate

Il-bijodisponibilità assoluta ta' doża waħda ta' fluticasone propionate meħuda man-nifs f'individwi f'saħħithom tvarja bejn madwar 5 sa 11% tad-doża nominali skont l-apparat għat-teħid man-nifs li ntuża. F'pazjenti bl-ażżma jew b'COPD kien osservat grad inqas ta' esponiment sistemiku għal fluticasone propionate meħud man-nifs.

Assorbiment

Assorbiment sistemiku fil-biċċa l-kbira seħħ permezz tal-pulmuni u inizjalment huwa mgħaġġel imbagħad imtawwal. Il-bqija tad-doża meħuda man-nifs ta' fluticasone propionate tista' tinbela' iżda tikkontribwixxi minimament għall-esponiment sistemiku minhabba solubilità baxxa fl-ilma u metabolizmu presistemiku, li jwassal għal disponibilità orali ta' inqas minn 1%. Hemm żieda lineari fl-esponiment sistemiku b'żieda fid-doża meħuda man-nifs.

Distribuzzjoni

Id-dispożizzjoni ta' fluticasone propionate hija kkaratterizzata minn tnehhija għolja mill-plażma (1150 mL/min), volum kbir ta' distribuzzjoni fi stat fiss (bejn wieħed u ieħor 300 L) u half-life terminali ta' madwar 8 siegħat. It-twaħħil mal-proteini tal-plażma huwa 91%.

Bijotrasformazzjoni

Fluticasone propionate jitneħħa malajr hafna miċ-ċirkolazzjoni sistemika. Ir-rotta prinċipali hija metabolizmu għall-metabolit inattiv carboxylic acid, permezz tal-enzima cytochrome P450 CYP3A4. Metaboliti mhux identifikati oħra jinstabu wkoll fl-ippurgar.

Eliminazzjoni

It-tnehhija ta' fluticasone propionate permezz tal-kliwi hija negligibbli. Inqas minn 5% tad-doża tiġi mnehhija fl-awrina, il-biċċa l-kbira bħala metaboliti. Il-biċċa l-kbira tad-doża titneħħa fl-ippurgar bħala metaboliti u medicina mhux mibdula.

Popolazzjoni pedjatrika

Aerivio Spiromax mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena. Is-sigurtà u effikaċja ta' Aerivio Spiromax f'din il-popolazzjoni żagħżugħa għadhom ma ġewx determinati s'issa. Id-data ppreżentata hawn taht tirreferi għal doża aktar baxxa tal-kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha dawn iż-żewġ sustanzi attivi, doża u qawwa li mhux disponibbli għal Aerivio Spiromax.

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 9 provi kliniċi kkontrollati ta' 350 pazjent bl-ażżma ta' età minn 4 snin sa 77 sena (174 pazjent ta' età minn 4 snin sa 11-il sena) kien osservat esponiment sistemiku għal fluticasone propionate oġġla wara trattament b'salmeterol/fluticasone propionate 50/100 trab li jittiehed man-nifs meta mqabbel ma' fluticasone propionate 100 trab li jittiehed man-nifs.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-uniku tħassib dwar is-sigurtà għall-użu fil-bniedem miksub minn studji fuq l-annimali ta' salmeterol u fluticasone propionate mogħtija b'mod separat kienu effetti assoċjati ma' azzjonijiet farmakoloġiċi esagerati.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali, glukokortikosteroidi intwerew li jwasslu għal malformazzjonijiet (palat mixquq, malformazzjonijiet skelettriċi). Madankollu, dawn ir-riżultati sperimentali fl-annimali ma jidhrux rilevanti għal bniedem mogħti doži rakkomandati. Studji fuq l-annimali b'salmeterol urew effetti tossiku fuq l-embrijuni u l-feti b'livelli ta' esponiment għoli biss. Wara għoti flimkien, instabu zieda fl-inċidenzi ta' arterja umbilicali trasposta u ossifikazzjoni mhux kompluta tal-għadam oċċipitali fil-firien b'doži assoċjati ma' anormalitajiet ikkawżati minn glukokortikoidi magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 sentejn.

Wara li tinfetaħ il-kisja tal-fojl: 3 xhur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm l-għatu tal-parti li titqiegħed fil-halq magħluq wara li tneħhi l-kisja tal-fojl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

L-inalatur huwa abjad b'għatu tal-parti li titqiegħed fil-halq isfar semi-trasparenti. Il-partijiet tal-inalatur li jmissu mal-mediċina/mukuża huma magħmula minn acrylonitrile butadiene styrene (ABS), polyethylene (PE), u polypropylene (PP). Kull inalatur fih 60 doża u huwa magħluq fil-fojl.

Daqsijiet tal-pakkett ta' inalatur wieħed jew 3.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 t'Awwissu 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi trab li jittiehed man-nifs
salmeterol/fluticasone propionate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull doża mkejla fiha 50 mikrogramma ta' salmeterol (bħala salmeterol xinafoate) u 500 mikrogramma fluticasone propionate.

Kull doża mogħtija (id-doża mill-parti li titqiegħed fil-halq) fiha 45 mikrogramma ta' salmeterol (bħala salmeterol xinafoate) u 465 mikrogramma ta' fluticasone propionate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs
Inalatur wiehed fih 60 doża.
3 inalaturi li kull wiehed fih 60 doża.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif b'attenzjoni qabel l-użu.

Għal biex jingibed man-nifs.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Użu kif ordnat mit-tabib tiegħek.

Wiċċ ta' quddiem: M'ghandux jintuża fi tfal u adolexxenti.

Wiċċ tal-ġenb: Għal użu f'adulti ta' età minn 18-il sena 'l fuq biss.

M'ghandux jintuża fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Uża fi żmien 3 xhur minn meta tneħhi l-kisja tal-fojl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żomm l-ghatu tal-parti li titqiegħed fil-ħalq magħluq wara li tneħhi l-kisja tal-fojl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, l-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

FOJL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi trab li jittiehed man-nifs

salmeterol /fluticasone propionate

Għal biex jingibed man-nifs

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Fih inalatur wiehed

6. OHRAJN

Żomm l-għatu tal-parti li titqiegħed fil-ħalq magħluq u uża fi żmien 3 xhur minn meta tneħhi l-kisja tal-fojl.

Teva B.V.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN INALATUR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg
Trab li jittiehed man-nifs

salmeterol/fluticasone propionate

Għal biex jingibed man-nifs

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' taghrif b'attenzjoni qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

60 doża

6. OHRAJN

Adulti biss.

Fih lactose.

Ibda:

Teva B.V.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Aerivio Spiromax 50 mikrogrammi/500 mikrogrammi trab li jittiehed man-nifs salmeterol/fluticasone propionate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Aerivio Spiromax u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Aerivio Spiromax
3. Kif għandek tuża Aerivio Spiromax
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Aerivio Spiromax
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Aerivio Spiromax u għalxiex jintuża

Aerivio Spiromax fih żewġ medicini, salmeterol u fluticasone propionate:

- Salmeterol huwa bronkodilatur li jaħdem fit-tul. Bronkodilaturi jgħinu l-passaġġi tan-nifs fil-pulmun biex jibqgħu miftuħa. Dan jagħmilha aktar faċli għall-arja biex tidhol u toħrog. L-effetti jdumu għal mill-inqas 12-il siegħa.
- Fluticasone propionate huwa kortikosterojd li jnaqqas in-nefha u l-irritazzjoni fil-pulmuni.

It-tabib tiegħek ippreskriva din il-medicina għat-trattament ta':

- Azzma severa, biex tgħin tipprevjeni attakki ta' qtugħ ta' nifs u tharhir, jew
- Marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - *chronic obstructive pulmonary disease*), biex tnaqqas in-numru ta' tahrir tas-sintomi.

Għandek tuża Aerivio Spiromax kuljum kif ordnat mit-tabib tiegħek. Dan jiżgura li dan jaħdem sew biex jikkontrolla l-azzma jew COPD tiegħek.

Aerivio Spiromax jghin biex iwaqqaf il-bidu ta' qtugħ ta' nifs u tharhir. Madankollu, Aerivio Spiromax m'għandux jintuża biex ittaffi attakk ta' qtugħ ta' nifs jew tharhir. Jekk jiġri dan għandek bżonn tuża inalatur 'li jtaffi' ('ta' salvataġġ') li jaħdem malajr, bħal salbutamol. Għandu dejjem ikollok miegħek l-inalatur 'ta' salvataġġ' li jaħdem malajr tiegħek.

Aerivio Spiromax għandu jintuża biss biex jittratta azzma severa f'adulti ta' età minn 18-il sena 'l fuq u adulti b'COPD.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Aerivio Spiromax

Tużax Aerivio Spiromax:

- jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal salmeterol, fluticasone propionate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tuża Aerivio Spiromax jekk għandek:

- Mard tal-qalb, inkluż taħbit irregolari jew mgħaġġel tal-qalb
- Glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- Pressjoni għolja
- Dijabete mellitus (Aerivio Spiromax jista' jżid iz-zokkor fid-demm tieghek)
- Potassium baxx fid-demm tieghek
- Tuberkułożi (TB - *tuberculosis*) issa jew kellek fil-passat, jew għandek infezzjonijiet ohra tal-pulmun

Ikkuntattja lit-tabib tieghek jekk tesperjenza vista mċajpra jew disturbi ohra fil-vista.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal jew adolexxenti ta' età inqas minn 18- il sena.

Medicini ohra u Aerivio Spiromax

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Dan jinkludi medicini ohra għall-ażżma jew kwalunkwe medicina li tista' tikseb minghajr ricetta. Aerivio Spiromax jista' ma jkunx adattat biex jittiehed ma' xi medicini ohra.

Qabel ma tibda tuża Aerivio Spiromax, għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu l-medicini li ġejjin:

- Imblokkaturi tar-ricetturi Beta (bħal atenolol, propranolol u sotalol). Imblokkaturi tar-ricetturi Beta l-biċċa l-kbira jintużaw għal pressjoni għolja jew kondizzjonijiet tal-qalb bħal angina.
- Medicini biex jitrattaw infezzjonijiet (bħal ritonavir, ketoconazole, itraconazole u erythromycin). Uħud minn dawn il-medicini jistgħu jżidu l-ammont ta' salmeterol jew fluticasone propionate fil-ġisem tieghek. Dan jista' jżid ir-riskju tieghek li jkollok effetti sekondarji b' Aerivio Spiromax, inkluż qalb tħabbat b'mod irregolari, jew jista' jaggrava l-effetti sekondarji.
- Kortikosteroidi (mill-halq jew permezz ta' injezzjoni). Użu reċenti ta' dawn il-medicini jista' jżid ir-riskju li Aerivio Spiromax jaffettwa l-glandoli adrenali tieghek.
- Dijuretiċi, magħrufa wkoll bħala 'pilloli tal-awrina' użati biex jitrattaw pressjoni għolja.
- Bronkodilaturi ohra (bħal salbutamol).
- Medicini xanthine bħal aminophylline u theophylline. Dawn spiss jintużaw biex jitrattaw l-ażżma.

Xi medicini jistgħu jżidu l-effetti ta Aerivio Spiromax u t-tabib tieghek għandu mnejn ikun irid jissorveljak b'attenzjoni jekk qed tiehu dawn il-medicini (inklużi xi medicini għall-HIV: ritonavir, cobicistat).

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Mhux magħruf jekk din il-medicina tistax tgħaddi fil-halib tas-sider. Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Aerivio Spiromax x'aktarx ma jaffettwax il-hila tieghek biex issuq u thaddem magni.

Aerivio Spiromax fih lactose

Lactose huwa tip ta' zokkor li jinsab fil-halib. Lactose fih ammonti żgħar ta' proteina tal-halib li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza jew allergija għal lactose, għal zokkrijiet ohrajn, jew għal halib, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

3. Kif għandek tuża Aerivio Spiromax

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

- Uża Aerivio Spiromax tiegħek kuljum sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Tihux aktar mid-doża rakkomandata. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.
- Tqafx tiehu Aerivio Spiromax u tnaqqas id-doża ta' Aerivio Spiromax qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.
- Aerivio Spiromax għandu jittiehed man-nifs mill-ħalq għal ġol-pulmun.

Id-doża rakkomandata hija:

Azzma severa f'adulti ta' età minn 18-il sena 'l fuq

Inalazzjoni waħda darbtejn kuljum

Marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - chronic obstructive pulmonary disease)

Inalazzjoni waħda darbtejn kuljum

Jekk qed tuża Aerivio Spiromax għall-azzma, it-tabib tiegħek se jkun irid jiċċekkja s-sintomi tiegħek b'mod regolari.

It-tabib tiegħek se jgħinek timmaniġġja l-azzma tiegħek u se jaġġusta d-doża ta' din il-medicina għad-doża l-aktar baxxa li tikkontrolla l-azzma tiegħek. Jekk it-tabib tiegħek iħoss li għandek bżonn doża aktar baxxa minn dik disponibbli minn Aerivio Spiromax tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi inalatur alternattiv li jkun fih l-istess sustanzi attivi bħal Aerivio Spiromax tiegħek iżda b'doża aktar baxxa tal-kortikosteroid. Madankollu, tibdilx in-numru ta' inalazzjonijiet preskritti mit-tabib tiegħek qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk l-azzma jew it-tehid tan-nifs tiegħek imorru għall-agħar għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk thoss li qed tharhar aktar, sidrek jinhass mgħafus aktar ta' spiss jew ikollok bżonn tuża l-medicina li 'ttaffi' li taħdem malajr tiegħek aktar, il-kondizzjoni ta' sidrek jista' jkun li tkun sejra għall-agħar u inti tista' timrad serjament. Għandek tkompli tiehu Aerivio Spiromax iżda żżid in-numru ta' nefhiet li tiehu. Ara t-tabib tiegħek minnufih għax jista' jkollok bżonn trattament addizzjonali.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Tahriġ

It-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek għandhom jagħtuk tahriġ dwar kif tuża l-inalatur tiegħek, inkluz kif tiehu doża effettiva. Dan it-tahriġ huwa importanti biex jiġi żgurat li tirċievi d-doża li għandek bżonn. Jekk ma rċevejtx dan it-tahriġ, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek biex juruk kif tuża l-inalatur tiegħek kif suppost qabel ma tużah għall-ewwel darba.

Minn żmien għall-iehor it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek għandhom jiċċekkjaw ukoll kif tuża l-apparat Spiromax tiegħek biex jiżguraw li inti qed tuża l-apparat kif suppost u kif preskrit. Jekk m'intix tuża Aerivio Spiromax sew u/jew m'intix tiehu nifs 'il ġewwa **qawwi** biżżejjed, dan jista' jfisser li m'intix qed tiehu biżżejjed medicina fil-pulmuni tiegħek. Jekk m'intix qed tiehu biżżejjed medicina fil-pulmuni tiegħek, mhux se jgħin l-azzma jew COPD tiegħek kif suppost.

Preparazzjoni ta' Aerivio Spiromax

Qabel ma tuża Aerivio Spiromax tiegħek **għall-ewwel darba**, għandek bżonn tipprepara għall-użu kif ġej:

- Iċċekkja l-indikatur tad-doża biex tara li hemm 60 inalazzjoni fl-inalatur.
- Ikteb id-data ta' meta tiftaħ il-borża tal-fojl fuq it-tikketta fuq l-inalatur.
- M'għandekx bżonn thawwad l-inalatur tiegħek qabel ma tużah

Kif tiehu inalazzjoni

1. **Żomm l-inalatur tieghek** bl-ghatu tal- parti li titqiegħed fil-ħalq, isfar, semi-trasparenti 'l isfel. Inti m'għandekx bżonn thawwad l-inalatur tieghek.



2. Iftaħ l-ghatu tal-parti li titqiegħed fil-ħalq billi tilwih l-isfel sakemm tisma' klikk waħda qawwija. L-inalatur tieghek issa huwa lest biex jintuża.



3. Hu nifs 'il barra bil-mod (sakemm ikun komdu). Tihux nifs 'il barra minn ġewwa l-inalatur tieghek.
4. Poġġi l-parti li titqiegħed fil-ħalq bejn snienek. M'għandekx tigdej il- parti li titqiegħed fil-ħalq. Aghlaq xufftejk madwar il- parti li titqiegħed fil-ħalq. Oqghod attent li ma timblokkax il-ventijiet tal-arja. Hu nifs 'il ġewwa minn ħalqek bl-aktar mod fond u qawwi li tista'. Innota li huwa importanti li tiehu nifs **gawwi** 'l ġewwa.



5. Żomm in-nifs tieghek għal 10 sekondi jew sakemm ikun komdu għalik.
6. Nehhi l-inalatur tieghek minn ħalqek. Inti tista' tinnotta toghma meta tiehu l-inalazzjoni tieghek.
7. **Imbagħad hu nifs 'il barra bil-mod** (tihux nifs 'il barra minn ġewwa l-inalatur tieghek). **Aghlaq l-ghatu tal- parti li titqiegħed fil-ħalq.**



Wara, laħlaħ ħalqek bl-ilma u obżqu, u/jew aħsel snienek. Dan jista' jgħin biex ma' jkollokx traxx f'ħalqek u/jew ħanqa.

Tippruvax iżżarma l-inalatur tieghek, tneħhi jew tgħawweġ l-ghatu tal- parti li titqiegħed fil-ħalq. L-ghatu tal- parti li titqiegħed fil-ħalq huwa mwahħal mal-inalatur tieghek u m'għandux jitneħħa. Tużax l-inalatur tieghek jekk ikollu l-ħsara jew jekk il- parti li titqiegħed fil-ħalq inqalgħet minn mal-inalatur tieghek. M'għandekx tiftaħ u tagħlaq l-ghatu tal- parti li titqiegħed fil-ħalq sakemm ma tkunx se tuża l-inalatur tieghek.

Jekk tiftaħ u tagħlaq il- parti li titqiegħed fil-ħalq mingħajr ma tiehu inalazzjoni d-doża se tinżamm b'mod sikur ġewwa l-inalatur lesta għall-inalazzjoni li jmiss. Huwa impossibbli biex aċċidentalment tiehu medicina żejda jew doża doppja f'inalazzjoni waħda.

Żomm il- parti li titqiegħed fil-ħalq magħluqa l-ħin kollu sakemm ma tkunx se tuża l-inalatur tiegħek.

Tindif tal-Inalatur tiegħek

Żomm l-inalatur tiegħek xott u nadif.

Jekk ikun meħtieġ tista' timsaħ il- parti li titqiegħed fil-ħalq tal-inalatur tiegħek wara l-użu b'ċarruta jew tissue niexfa.

Meta għandek tibda tuża Aerivio Spiromax ġdid

- L-indikatur tad-doża fin-naha ta' wara tal-apparat jgħidlek kemm fadal doži (inalazzjonijiet) fl-inalatur tiegħek, jibda minn 60 inalazzjoni meta jkun mimli.



- L-indikatur tad-doża juri n-numru ta' inalazzjonijiet li jkun fadal permezz ta' numri biż-żewġ biss.
- Għal inalazzjonijiet li jifdal minn 20 l-isfel sa '8', '6', '4', '2' in-numri huma murija bl-aħmar fuq sfond abjad. Meta n-numri jsiru ħomor fit-tieqa, għandek tmur għand it-tabib tiegħek u tikseb inalatur ġdid.

Nota:

- Il-parti li titqiegħed fil-ħalq xorta se 'tikklkja' anke meta l-inalatur tiegħek ikun vojta. Jekk tiftaħ u tagħlaq il-parti li titqiegħed fil-ħalq mingħajr ma tiehu inalazzjoni l-indikatur tad-doża xorta se jirreġistra dan bħala għadd.

Jekk tuża Aerivio Spiromax aktar milli suppost

Huwa importanti li tuża l-inalatur skont l-istruzzjonijiet. Jekk bi żball tiehu aktar doži milli rakkomandat, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Inti tista' tinnotta li qalbek qed tħabbat b'mod aktar mgħaġġel mis-soltu u li thossok dghajef. Jista' jkollok ukoll sturdament, uġiġħ ta' ras, dghjufija fil-muskoli u uġiġħ fil-gogi.

Jekk użajt wisq doži ta' Aerivio Spiromax għal żmien twil, għandek tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir. Dan għaliex l-użu żejjed ta' Aerivio Spiromax jista' jnaqqas l-ammont ta' ormoni sterojdi magħmula mill-glandoli adrenali tiegħek.

Jekk tinsa tuża Aerivio Spiromax

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu.

Jekk tieqaf tuża Aerivio Spiromax

Huwa importanti hafna li tiehu Aerivio Spiromax tiegħek kuljum kif ordnat. **Kompli huđu sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Twaqqafx jew tnaqqas d-doża tiegħek ta' Aerivio Spiromax f'daqqa.** Dan jista' jaggrava n-nifs tiegħek.

Barra minn hekk, jekk tiegħaf tiegħu Aerivio Spiromax jew tnaqqas id-doża tiegħek ta' Aerivio Spiromax f'daqqa dan jista' (rari hafna) jikkawżalek problemi bil-glandoli adrenali tiegħek (insuffiċjenza adrenali) li xi kultant jikkawżaw effetti sekondarji.

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jinkludu kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin:

- Uġiġħ fl-istonku
- Gheja u telf ta' aptit, thossok se tirremetti
- Rimettar u dijarea
- Telf ta' piż
- Uġiġħ ta' ras jew nġhas
- Livelli baxxi ta' zokkor fid-demem tiegħek
- Pressjoni baxxa u aċċessjonijiet

Meta l-ġisem tiegħek ikun taht tensjoni bħal dik ikkawżata minn deni, trawma (bħal inċident jew korriment), infezzjoni, jew kirurġija, insuffiċjenza adrenali tista' tmur għall-agħar u jista' jkollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq.

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Biex jipprevjeni dawn is-sintomi, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek aktar kortikosteroidi forma ta' pilloli (bħal prednisolone).

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Biex jitnaqqas iċ-ċans ta' effetti sekondarji t-tabib tiegħek se jippreskrivi l-aktar doża baxxa ta' din il-kombinazzjoni ta' medicini biex tiġi kkontrollata l-ażżma jew COPD tiegħek.

Reazzjonijiet allergiċi: tista' tinnota li n-nifs tiegħek imur għall-agħar f'daqqa immedjatament wara l-użu ta' Aerivio Spiromax. Jista' jkollok hafna tharhir u sogħla jew qtugħ ta' nifs. Tista' tinnota wkoll ħakk, raxx (urtikarja) u nefħa (normalment tal-wieċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma), jew f'daqqa waħda tista' thoss li qalbek qed thabbat b'mod mgħaġġel hafna jew thoss li se jhossok hażin u sturdut (li jista' jwassal għal kollass jew li tintilef minn sensik). **Jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti jew jekk isehhu f'daqqa wara l-użu ta' Aerivio Spiromax, waqqaf l-uża ta' Aerivio Spiromax u għid lit-tabib tiegħek minnufih.** Reazzjonijiet allergiċi għal Aerivio Spiromax jsehhu b'mod mhux komuni (dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Effetti sekondarji oħra huma elenkati hawn taht:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Uġiġħ ta' ras - dan normalment jittaffa kif jitkompla t-trattament.
- Żieda fl-għadd ta' irjihat kienet irrappurtata f'pazjenti b'marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - *chronic obstructive pulmonary disease*).

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Traxx (irqajja mqabżin, juġġħu, sofor lewn il-krema) fil-ħalq u l-gerżuma. Jistgħu jsehhu wkoll ilsien juġġħa u vuċi maħnuqa u irritazzjoni fil-gerżuma. Li tlaħlaħ ħalqek bl-ilma u tobżqu immedjatament u/jew li taħsel snienek wara li tiegħu kull doża tal-medicina tiegħek jista' jkun ta' għajnuna. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi medicina kontra l-fungi biex tittratta t-traxx.
- Ġogi juġġħu u minfuhin u uġiġħ fil-muskoli.
- Bugħawwieġ fil-muskoli.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati wkoll f'pazjenti b'marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - *chronic obstructive pulmonary disease*):

- Pulmonite u bronkite (infezzjoni fil-pulmun). Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin waqt li tkun qed tiehu Aerivio Spiromax għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni fil-pulmun: deni jew sirdat; zieda fil-produzzjoni tal-mukus, bidliet fil-kulur tal-mukus; zieda fis-soghla jew aktar diffikultajiet fit-tehid tan-nifs.
- Tbenġil u ksur.
- Infjammazzjoni tas-sinusitis (sinožite, sensazzjoni ta' tensjoni jew imblokk fl-imnieher, haddejn u wara l-ghajnejn, kultant b'uġiġh itektek).
- Tnaqqis fl-ammont ta' potassium fid-demm (jista' jkollok taħbit tal-qalb irregolari, dgħujfija fil-muskoli, bugħawwieġ).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Żidiet fl-ammont ta' zokkor (glucose) fid-demm tiegħek (iperglicemija). Jekk għandek id-dijabete, jista' jkun meħtieġ monitoraġġ aktar frekwenti taz-zokkor fid-demm u possibilmment aġġustament tat-trattament tas-soltu tad-dijabete tiegħek.
- Katarretti (lenti imċajpra fl-ghajn).
- Taħbit tal-qalb mgħaġġel hafna (takikardija).
- Thossok dgħajjef (roġħda) u taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari (palpitazzjonijiet) - dawn normalment ma jagħmlux ħsara u jonqsu kif jitkompla t-trattament.
- Uġiġh fis-sider.
- Thossok inkwetat (għalkemm dan l-effett isehh l-aktar fit-tfal meta jigu preskritti din il-kombinazzjoni ta' medicini iżda f'qawwa aktar baxxa).
- Disturbi fl-irqad.
- Raxx allergiku fil-ġilda.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- **Diffikultajiet fit-tehid tan-nifs jew tharhir li jaggrava hekk kif tiehu Aerivio Spiromax.** Jekk jigrri dan waqqaf l-użu tal-inalatur Aerivio Spiromax tiegħek. Uża l-inalatur 'li jtaffi' li jahdem malajr biex jgħin it-tehid tan-nifs tiegħek u għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Aerivio Spiromax jista' jaffettwaw il-produzzjoni normali ta' ormoni sterojdi fil-ġisem, speċjalment jekk hadt doži għoljin għal perjodi twal ta' żmien. L-effetti jinkludu:
 - Tkabbir aktar bil-mod fit-tfal u fl-adolexxenti
 - Traqqiq tal-ghadam
 - Glawkoma
 - Żieda fil-piż
 - Wiċċ ittundjat (ghamla ta' qamar) (Sindrome ta' Cushing)

It-tabib tiegħek se jiċċekkja b'mod regolari għal kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji u se jiżgura li qed tiehu l-aktar doża baxxa ta' din il-kombinazzjoni ta' medicini biex tiġi kkontrollata l-ażżma tiegħek.

- Tibdil fl-imġiba, bħal attività aktar mis-soltu u irritabilità (għalkemm dawn l-effetti jsehhu l-aktar fit-tfal meta jigu preskritti din il-kombinazzjoni ta' medicini iżda b'qawwa aktar baxxa).
- Taħbit tal-qalb irregolari jew taħbita tal-qalb żejda (aritmija). Għid lit-tabib tiegħek, iżda tieqafx tiehu Aerivio Spiromax sakemm it-tabib ma jgħidlekx biex tieqaf.
- Infezzjoni kkawżata minn fungi fl-esofagu (kanal tal-ikel), li tista' tikkawża diffikultajiet biex tibra'.

Frekwenza mhux magħrufa, iżda jistgħu jsehhu wkoll:

- Depressjoni jew aggressjoni (għalkemm dawn l-effetti huma aktar probabbli li jsehhu fit-tfal meta jigu preskritti din il-kombinazzjoni ta' medicini iżda b'qawwa aktar baxxa).
- Vista mċajpra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Aerivio Spiromax

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-inalatur tieghek wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. **Żomm l-ghatu tal- parti li titqiegħed fil-halq magħluq wara li tneħhi l-kisja tal-fojl.**
- **Uża fi żmien 3 xhur minn meta tneħhih mill-kisja tal-fojl.** Uża t-tikketta fuq l-inalatur biex tikteb id-data meta tfaħt il-borża tal-fojl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aerivio Spiromax

- Is-sustanzi attivi huma salmeterol u fluticasone propionate. Kull doża mkejla fiha 50 mikrogramma salmeterol (bħala salmeterol xinafoate) u 500 mikrogramma fluticasone propionate. Kull doża mogħtija (id-doża li tħalli l-biċċa tal-halq) fiha 45 mikrogramma ta' salmeterol (bħala salmeterol xinafoate) u 465 mikrogramma ta' fluticasone propionate.
- Is-sustanza l-oħra hija lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 taħt 'Aerivio Spiromax fih lactose').

Kif jidher Aerivio Spiromax u l-kontenut tal-pakkett

Aerivio Spiromax huwa trab li jittieħed man-nifs.

Kull inalatur Aerivio Spiromax fih 60 inalazzjoni u huwa abjad b'ghatu tal- parti li titqiegħed fil-halq isfar semi-trasparenti.

Pakketti ta' inalatur wieħed jew 3. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tieghek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

Manifattur

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

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

(For Poland only) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

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

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

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti 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

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

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

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

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

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

Norge
Teva Norway AS
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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xahar SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>