

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Airexar Spiromax, 50 mikrogramów/500 mikrogramów, proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka odmierzona zawiera 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Każda dawka dostarczona (dawka z ustnika) zawiera 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu) i 465 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka zawiera około 10 miligramów laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji.

Biały proszek.

Biały inhalator z półprzezroczystą, żółtą nasadką ustnika.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Airexar Spiromax jest wskazany do stosowania wyłącznie u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

Astma

Airexar Spiromax jest wskazany do systematycznego leczenia pacjentów z ciężką astmą, u których odpowiednie jest zastosowanie leczenia skojarzonego (wziwny kortykosteroid i długo działający β_2 -agonista):

- u pacjentów, u których nie można odpowiednio kontrolować objawów astmy stosując produkt złożony zawierający mniejszą dawkę kortykosteroidu
- lub
- u pacjentów, u których uzyskano już kontrolę objawów astmy stosując duże dawki wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β_2 -agonisty.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Airexar Spiromax jest wskazany do leczenia objawowego pacjentów z POChP z FEV₁ poniżej 60% wartości należnej (przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela) i z powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w wywiadzie, u których występują istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Airexar Spiromax jest wskazany do stosowania wyłącznie u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

Airexar Spiromax nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 12 lat i młodszych oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat.

Dawkowanie

Sposób podawania: podanie wziewne

Należy poinformować pacjenta, że w celu uzyskania pożądaných korzyści, Airexar Spiromax należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Pacjenta należy poddawać regularnej ocenie lekarskiej w celu zapewnienia, że dawka salmeterolu z flutykazonu propionianem podawana za pomocą inhalatora jest odpowiednia. Dawkę można zmienić wyłącznie na zalecenie lekarskie. **Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.** Produkt leczniczy Airexar Spiromax nie jest dostępny na rynku w dawkach mniejszych niż 50/500 mikrogramów. Jeśli można zmniejszyć dawkę, a produkt leczniczy Airexar Spiromax nie jest dostępny w wymaganej dawce, konieczna jest zmiana na inny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce salmeterolu i flutykazonu propionianu zawierający mniejszą dawkę wziewnego kortykosteroidu.

Pacjenci powinni otrzymywać salmeterol z flutykazonu propionianem o mocy i w dawce podawanej za pomocą inhalatora, odpowiedniej do ciężkości ich choroby. Produkt leczniczy Airexar Spiromax jest odpowiedni jedynie do stosowania w leczeniu pacjentów z ciężką astmą. Jeśli u pacjenta konieczne jest zastosowanie dawek znajdujących się poza zalecanym schematem leczenia, należy zalecić odpowiednie dawki β_2 -agonisty i (lub) kortykosteroidu.

Zalecane dawki:

Astma

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat.

Jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Po osiągnięciu kontroli objawów astmy, leczenie należy zweryfikować i rozważyć czy pacjent może stosować inny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce salmeterolu i flutykazonu propionianu zawierający mniejszą dawkę wziewnego kortykosteroidu, a ostatecznie, czy może stosować tylko kortykosteroid wziewny. W trakcie zmniejszania dawki ważna jest regularna kontrola stanu pacjenta.

Nie wykazano jednoznacznej korzyści w porównaniu ze stosowaniem tylko wziewnego flutykazonu propionianu jako początkowego leczenia podtrzymującego, jeśli jeden lub dwa objawy z kryteriów określających ciężkość nie występują. Kortykosteroidy wziewne są zwykle leczeniem pierwszego rzutu u większości pacjentów.

Airexar Spiromax jest przeznaczony do leczenia pacjentów wyłącznie z ciężką astmą. Produktu leczniczego nie należy stosować do leczenia pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą lub do rozpoczynania leczenia pacjentów z ciężką astmą, chyba że wcześniej ustalono konieczność zastosowania tak dużej dawki kortykosteroidu w skojarzeniu z długo działającym β_2 -agonistą.

Airexar Spiromax nie jest przeznaczony do leczenia astmy w przypadku, gdy zastosowanie złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce salmeterolu i flutykazonu propionianu jest wymagane po raz pierwszy. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie złożonym produktem leczniczym o ustalonej dawce zawierającym mniejszą dawkę kortykosteroidu, a następnie można stopniowo zwiększać jego dawkę do momentu osiągnięcia kontroli objawów astmy. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy, należy regularnie monitorować stan pacjenta i w miarę możliwości zmniejszać dawkę wziewnego kortykosteroidu niezbędną do utrzymania kontroli objawów choroby.

Przed zastosowaniem złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce u pacjentów z ciężką astmą zaleca się ustalenie odpowiedniej dawki wziewnego kortykosteroidu.

Dzieci i młodzież

Airexar Spiromax nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku 12 lat i młodszych ani u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Airexar Spiromax u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

POChP

Jedna inhalacja 50 mikrogramów salmeterolu i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu dwa razy na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu leczniczego Airexar Spiromax u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania, instrukcja użycia

Aparat Spiromax jest inhalatorem aktywowanym wdechem, napędzanym przepływem powietrza podczas wykonywania wdechu, co oznacza, że substancje czynne są dostarczane do dróg oddechowych, gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik. Wykazano, że pacjenci z ciężką astmą i POChP są zdolni do osiągnięcia wartości przepływu wdechowego wystarczających do dostarczenia do płuca wymaganej dawki terapeutycznej podczas wykonywania mocnego wdechu przez aparat Spiromax (patrz również punkt 5.1 – ostatnie pięć akapitów).

Konieczność szkolenia

W celu skutecznego leczenia, Airexar Spiromax należy stosować prawidłowo. Dlatego pacjentom należy zalecić, aby uważnie przeczytali ulotkę dla pacjenta i postępowali zgodnie z instrukcjami stosowania podanymi w ulotce. Osoby należące do fachowego personelu medycznego zalecające leczenie powinny przeprowadzić szkolenie wszystkich pacjentów z zakresu prawidłowego stosowania produktu leczniczego Airexar Spiromax. Ma to na celu zapewnienie, że pacjenci będą wiedzieli, jak prawidłowo używać inhalatora oraz że rozumieją potrzebę wykonania mocnego wdechu, aby przyjąć wymaganą dawkę. Aby zapewnić optymalne dawkowanie, ważne jest wykonanie mocnego wdechu.

Zastosowanie produktu leczniczego Airexar Spiromax wymaga wykonania trzech prostych czynności: otworzyć, wykonać wdech i zamknąć, które przedstawiono poniżej.

Otworzyć: Trzymać Spiromax tak, aby nasadka ustnika była skierowana w dół, następnie otworzyć nasadkę ustnika, odchylając ją w dół aż zostanie całkowicie otwarta, czyli do momentu usłyszenia jednego kliknięcia.

Wykonać wdech: Wykonać łagodny wydech (tak by nie powodowało to dyskomfortu). Nie oddychać przez inhalator. Umieścić ustnik między zębami, zamykając wargi wokół niego, nie gryźć ustnika inhalatora. Wykonać **mocny** i głęboki wdech przez ustnik. Wyjąć aparat Spiromax z ust i wstrzymać oddech na 10 sekund lub tak długo, jak to możliwe, aby nie powodowało to uczucia dyskomfortu.

Zamknąć: Wykonać łagodny wydech i zamknąć nasadkę ustnika.

Pacjenci nigdy nie powinni blokować otworów wentylacyjnych ani wykonywać wydechu przez aparat Spiromax przygotowując się do kroku „Wykonać wdech”. Nie ma konieczności wstrząsania inhalatorem przed użyciem.

Pacjentom należy również zalecić, aby po inhalacji wypłukali jamę ustną wodą, następnie wypłuli wodę i (lub) umyli zęby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci podczas przyjmowania produktu leczniczego Airexar Spiromax mogą wyczuć smak spowodowany obecnością substancji pomocniczej, laktozy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Astma

Airexar Spiromax jest przeznaczony do stosowania u pacjentów wyłącznie z ciężką astmą. Nie należy go stosować do leczenia ostrych objawów astmy, w przypadku których konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Należy poinstruować pacjentów, aby zawsze mieli przy sobie inhalator stosowany do łagodzenia objawów ostrych napadów astmy.

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Airexar Spiromax podczas zaostrzenia objawów lub znacznego lub ostrego pogorszenia przebiegu astmy.

Podczas leczenia produktem leczniczym Airexar Spiromax mogą wystąpić ciężkie, związane z astmą działania niepożądane i zaostrzenia choroby. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Airexar Spiromax objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nastąpi ich pogorszenie, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Zwiększenie częstości stosowania leków łagodzących objawy (krótko działające leki rozszerzające oskrzela) lub zmniejszona reakcja na leki łagodzące objawy świadczą o pogorszeniu kontroli astmy i wymaga kontroli lekarskiej.

Nagle i postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu. Pacjenta należy poddać pilnej ocenie lekarskiej i rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidu.

Po uzyskaniu kontroli objawów astmy można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki wziewnego kortykosteroidu. Oznacza to konieczność zmiany na inny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce salmeterolu i flutykazonu propionianu zawierający mniejszą dawkę wziewnego kortykosteroidu. W trakcie zmniejszania dawki ważna jest regularna kontrola stanu pacjenta. Należy stosować najmniejszą dawkę wziewnego kortykosteroidu.

POChP

U pacjentów z POChP, u których wystąpiło zaostrzenie, zwykle zalecane jest leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, w związku z tym należy poinstruować pacjentów, aby zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku pogorszenia objawów podczas stosowania produktu leczniczego Airexar Spiromax.

Przerwanie leczenia

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem leczniczym Airexar Spiromax u pacjentów chorujących na astmę ze względu na ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza. Przerwanie leczenia u pacjentów chorych na POChP może także powodować nasilenie objawów choroby i powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Środki ostrożności w przypadku szczególnych chorób

Należy zachować ostrożność stosując Airexar Spiromax u pacjentów z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i z grzybiczymi, wirusowymi lub innego rodzaju infekcjami dróg oddechowych. Należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie, jeśli jest to wskazane.

W rzadkich przypadkach Airexar Spiromax może powodować zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe i migotanie przedsionków oraz łagodne i przemijające zmniejszenie stężenia potasu w surowicy, jeśli jest stosowany w dużych dawkach terapeutycznych. Należy zachować

ostrożność stosując Airexar Spiromax u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności układu krążenia lub zaburzeniami rytmu serca oraz u pacjentów z cukrzycą, nadczynnością tarczycy, nieleczoną hipokaliemią oraz u pacjentów ze skłonnością do małego stężenia potasu w surowicy. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po przyjęciu dawki może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela. Leczenie należy rozpocząć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Airexar Spiromax, ocenić stan pacjenta i w razie potrzeby, wdrożyć alternatywne leczenie.

Agoniści receptora beta-2-adrenergicznego

Do odnotowanych działań farmakologicznych leczenia β_2 -agonistą należą drżenie, kołatanie serca i ból głowy. Działania te zwykle są przemijające, a ich nasilenie zmniejsza się podczas regularnego stosowania.

Działania ogólnoustrojowe

Podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza w dużych dawkach przez długi okres, mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań jest znacznie mniejsze niż w przypadku doustnych kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cechy wyglądu zewnętrznego charakterystyczne dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra oraz znacznie rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci) (patrz podpunkt „Dzieci i młodzież” poniżej, aby uzyskać informacje na temat działań ogólnoustrojowych kortykosteroidów wziewnych u dzieci i młodzieży). **W związku z powyższym ważna jest regularna kontrola stanu pacjenta i zmniejszenie dawki wziewnego kortykosteroidu do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.**

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Czynność nadnerczy

Przedłużone leczenie pacjentów dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy i przełomu nadnerczowego. Bardzo rzadko zgłaszano zahamowanie czynności kory nadnerczy i przełom nadnerczowy w przypadku dawek flutykazonu propionianu od 500 do poniżej 1 000 mikrogramów. Do sytuacji, które potencjalnie mogą wywołać przełom nadnerczowy należą uraz, zabieg chirurgiczny, infekcja lub szybkie zmniejszanie dawki. Objawy są zwykle niejednoznaczne i mogą obejmować jadłowstręt, ból brzucha, spadek masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie, zaburzenia świadomości, hipoglikemię i drgawki. W okresach narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć dodatkowe ogólnoustrojowe podanie kortykosteroidów.

Korzyści z leczenia wziewnym flutykazonu propionianem obejmują zminimalizowanie zapotrzebowania na sterydy doustne, ale pacjenci zmieniający leczenie ze sterydów doustnych mogą być narażeni na utrzymujące się przez dłuższy czas zaburzenia czynności kory nadnerczy. Należy zachować szczególną ostrożność u takich pacjentów i regularnie kontrolować czynność kory nadnerczy. Ryzyko to może także dotyczyć pacjentów, u których w przeszłości stosowano leczenie doraźne dużymi dawkami kortykosteroidów. Możliwość zaburzenia czynności kory nadnerczy należy zawsze uwzględnić w nagłych i planowanych sytuacjach, które mogą powodować stres i rozważyć odpowiednie leczenie kortykosteroidem. Przed planowanymi zabiegami konieczna może być konsultacja specjalistyczna w celu oceny stopnia niewydolności kory nadnerczy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir może znacznie zwiększać stężenie flutykazonu propionianu w osoczu. Należy zatem unikać jednoczesnego stosowania tych produktów, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidu. Skojarzone stosowanie flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5) również wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu działającego ogólnoustrojowo znacznie zwiększa ogólnoustrojowe narażenie na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań leku (np. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca). Należy zatem unikać jednoczesnego leczenia ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przewyższają potencjalnie podwyższone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (patrz punkt 4.5).

Infekcje układu oddechowego

W badaniu TORCH zaobserwowano zwiększenie częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych (zwłaszcza zapalenia płuc i oskrzeli) u pacjentów z POChP otrzymujących salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50/500 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo, a także w badaniach SCO40043 i SCO100250 porównujących mniejsze dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 mikrogramów podawane dwa razy na dobę (dawka niezatwierdzona do stosowania w POChP) z salmeterolem w dawce 50 mikrogramów podawanym dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8 i punkt 5.1). We wszystkich badaniach obserwowano podobną częstość występowania zapalenia płuc w grupach pacjentów otrzymujących salmeterol z flutykazonu propionianem. W badaniu TORCH, niezależnie od sposobu leczenia, największe ryzyko wystąpienia zapalenia płuc występowało u pacjentów starszych, u pacjentów z niskim wskaźnikiem masy ciała BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) oraz u pacjentów z bardzo ciężką postacią choroby ($\text{FEV}_1 < 30\%$ wartości należnej).

Lekarze powinni ściśle obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc lub inne infekcje dolnych dróg oddechowych, ponieważ kliniczne objawy tych infekcji oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP wystąpi zapalenie płuc, należy ponownie ocenić leczenie produktem leczniczym Airexar Spiromax.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidu, ale nie wykazano tego jednoznacznie w badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych potwierdzających różnice w obrębie grupy produktów zawierających wziewny kortykosteroid w odniesieniu do stopnia ryzyka zapalenia płuc.

Lekarze powinni ściśle obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy tych infekcji często się nakładają z zaostrzeniami POChP. Jeśli u pacjenta z ciężką postacią POChP wystąpi zapalenie płuc, należy ponownie ocenić leczenie produktem leczniczym Airexar Spiromax.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą: palenie papierosów, podeszły wiek, niski indeks masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Populacje etniczne

Dane z dużego badania klinicznego (wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie [ang. *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART] sugerują, że u pacjentów o pochodzeniu afroamerykańskim występuje zwiększone ryzyko ciężkich objawów związanych z układem oddechowym lub zgonu podczas stosowania salmeterolu w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1). Nie wiadomo, czy było to spowodowane czynnikami farmakogenetycznymi czy innymi czynnikami. Pacjentów o pochodzeniu afrykańskim lub afrokaraibskim należy poinformować, że jeśli w trakcie stosowania produktu leczniczego Airexar Spiromax objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nastąpi ich pogorszenie, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Dzieci i młodzież

Airexar Spiromax nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2). Jednakże zaobserwowano, że u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat przyjmujących duże dawki flutykazonu propionianu (zwykle $\geq 1\ 000$ mikrogramów na dobę) istnieje szczególne ryzyko. Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek przez długie okresy. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cechy wyglądu zewnętrznego charakterystyczne dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, przełom nadnerczowy oraz opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży oraz rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, niepokój, depresja lub agresja. Należy rozważyć skierowanie dziecka lub młodej osoby do pediatry specjalizującego się w leczeniu chorób układu oddechowego. Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu dziecka otrzymującego przedłużone leczenie wziewnymi kortykosteroidami. Dawkę kortykosteroidu wziewnego należy zawsze zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów astmy.

Infekcje jamy ustnej

Ze względu na zawartość flutykazonu propionianu u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza (drożdżyca) jamy ustnej i gardła oraz w rzadkich przypadkach kandydoza przełyku. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła po zastosowaniu produktu należy wypłukać jamę ustną wodą, następnie wypłuć wodę i (lub) umyć zęby. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła należy leczyć stosując miejscowe leczenie przeciwgrzybicze równocześnie kontynuując leczenie produktem leczniczym Airexar Spiromax.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z ciężką nietolerancją laktozy i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Substancja pomocnicza laktoza może zawierać niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne u pacjentów z ciężką nadwrażliwością lub alergią na białka mleka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub hamować działanie salmeterolu. Należy unikać stosowania selektywnych i nieselektywnych β -adrenolityków, chyba że istnieją przekonujące powody uzasadniające ich zastosowanie. Leczenie β_2 -agonistami może prowadzić do potencjalnie ciężkiej hipokaliemii. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku ostrej ciężkiej astmy, ponieważ działanie to może być nasilone przez jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami i lekami moczopędnymi.

Jednoczesne stosowanie innych β -adrenergicznych produktów leczniczych może powodować działanie addycyjne.

Salmeterol

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania innych objawów ogólnoustrojowych leczenia salmeterolem (np. wydłużenie odstępu QTc i kołatanie serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem lub ketokonazolem oddzielnie (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian ciśnienia tętniczego krwi, częstości bicia serca, stężenia glukozy i stężenia potasu we krwi. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem nie powodowało wydłużenia okresu półtrwania salmeterolu w fazie eliminacji ani nie zwiększyło kumulacji salmeterolu po podaniu wielokrotnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z ketokonazolem, z wyjątkiem gdy korzyści przewyższają potencjalnie podwyższone ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że podobne ryzyko interakcji dotyczy innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itraconazol, telitromycyna, rytonawir).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 6 dni u 15 zdrowych osób powodowało małe, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 1,2-krotne zwiększenie AUC). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie wiązało się z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

Flutykazonu propionian

W normalnych warunkach, po wziewnym podaniu dawki stężenie flutykazonu propionianu w osoczu jest niewielkie w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu ogólnoustrojowego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P450 w przewodzie pokarmowym i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutykazonu propionianu są mało prawdopodobne.

Badanie interakcji flutykazonu propionianu podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 3A4 cytochromu P450) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę, zwiększa kilkaset razy stężenie flutykazonu propionianu w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Informacja o tej interakcji nie ma znaczenia w odniesieniu do podawanego wziewnie flutykazonu propionianu, ale można spodziewać się znacznego zwiększenia stężenia flutykazonu propionianu w osoczu. Zgłaszano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Należy unikać stosowania takiego skojarzenia produktów leczniczych, chyba że korzyści przewyższają podwyższone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidu.

W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników ketokonazol, niewiele słabszy inhibitor CYP3A, powodował zwiększenie ekspozycji na flutykazonu propionian o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. Powodowało to większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu, w porównaniu do podania samego flutykazonu propionianu. Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itraconazol, i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, takimi jak erytromycyna, spowoduje zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian i ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zaleca się zachowanie ostrożności i jeśli jest to możliwe, unikanie długotrwałego stosowania z takimi lekami.

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że salmeterol i flutykazonu propionian wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód/norodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu agonistów receptora β_2 -adrenergicznego i glikokortykosteroidów (patrz punkt 5.3).

Podanie produktu leczniczego Airexar Spiromax u kobiet w ciąży można wziąć pod uwagę wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

W leczeniu kobiet w ciąży należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę flutykazonu propionianu w celu utrzymania odpowiedniej kontroli objawów astmy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy salmeterol i flutykazonu propionian/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

W badaniach wykazano, że salmeterol i flutykazonu propionian i ich metabolity przenikają do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Airexar Spiromax biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących ludzi. Badania na zwierzętach wykazały, że salmeterol i flutykazonu propionian nie mają wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Airexar Spiromax nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ Airexar Spiromax zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, można oczekiwać rodzaju i nasilenia działań niepożądanych typowych dla każdej substancji czynnej produktu leczniczego. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych wynikających z jednoczesnego stosowania obu substancji czynnych.

Działania niepożądane związane z salmeterolem i flutykazonu propionianu wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania określono na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych. Nie brano pod uwagę częstości występowania dla placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często ^{1,3,5}
	Zapalenie oskrzeli	Często ^{1,3}
	Kandydoza przełyku	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: skórne reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła)	Rzadko
	Objawy ze strony układu oddechowego (duszność)	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli)	Rzadko
	Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, cechy wyglądu zewnętrznego charakterystyczne dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości	Rzadko ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Hiperglikemia	Często ³ Niezbyst często ⁴
Zaburzenia psychiczne	Niepokój Zaburzenia snu Zmiany zachowania, w tym pobudzenie psychoruchowe i drażliwość (głównie u dzieci) Depresja, agresja (głównie u dzieci)	Niezbyst często Niezbyst często Rzadko Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenie	Bardzo często ¹ Niezbyst często
Zaburzenia oka	Zaćma Jaskra Nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)	Niezbyst często Rzadko ⁴ Nieznana
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Tachykardia Zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe) Migotanie przedsionków Dławica piersiowa	Niezbyst często Niezbyst często Rzadko Niezbyst często Niezbyst często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie części nosowej gardła Podrażnienie gardła Chrypka, bezgłos Zapalenie zatok	Bardzo często ^{2,3} Często Często Często ^{1,3}

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zasinienia	Często ^{1,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Często
	Złamania pourazowe	Często ^{1,3}
	Bóle stawów	Często
	Bóle mięśni	Często

1. Zgłaszane często w grupie placebo
2. Zgłaszane bardzo często w grupie placebo
3. Zgłaszane w trakcie 3-letniej obserwacji u pacjentów z POChP
4. Patrz punkt 4.4
5. Patrz punkt 5.1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Do odnotowanych działań farmakologicznych leczenia β_2 -agonistą należą drżenie, kołatanie serca i ból głowy. Działania te zwykle były przemijające, a ich nasilenie zmniejszało się podczas regularnego stosowania.

Po przyjęciu dawki może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagłym nasileniem świszczącego oddechu i dusznością. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działający lek rozszerzający oskrzela. Leczenie należy rozpocząć natychmiast. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Airexar Spiromax. Należy ocenić stan pacjenta i w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ze względu na zawartość flutykazonu propionianu u niektórych pacjentów może wystąpić chrypka i kandydoza (drożdżyca) jamy ustnej i gardła oraz w rzadkich przypadkach kandydoza przełyku. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zarówno chrypki, jak i kandydozy jamy ustnej i gardła po zastosowaniu produktu leczniczego należy wypłukać jamę ustną wodą, następnie wypłuć wodę i (lub) umyć zęby. Objawową kandydozę jamy ustnej i gardła należy leczyć stosując miejscowe leczenie przeciwgrzybicze równocześnie kontynuując terapię produktem leczniczym Airexar Spiromax.

Dzieci i młodzież

Airexar Spiromax nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2). Do możliwych działań ogólnoustrojowych w tych grupach wiekowych należą: zespół Cushinga, cechy wyglądu zewnętrznego charakterystyczne dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy oraz opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). U dzieci mogą również wystąpić objawy takie jak niepokój, zaburzenia snu i zmiany zachowania, w tym pobudzenie i drażliwość.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Airexar Spiromax. Dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych przedstawiono poniżej:

Salmeterol

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania salmeterolu należą: zawroty głowy, wzrost skurczowego ciśnienia krwi, drżenie, ból głowy i tachykardia. W przypadku konieczności przerwania stosowania produktu leczniczego Airexar Spiromax ze względu na przedawkowanie β -agonisty zawartego w produkcie, należy rozważyć odpowiednie leczenie innym steroidem. Należy również kontrolować stężenie potasu w surowicy ze względu na możliwość wystąpienia hipokaliemii. Należy rozważyć podanie potasu.

Flutykazonu propionian

Ostre: Zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutykazonu propionianu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Nie wymaga to podjęcia działań ratunkowych, ponieważ czynność kory nadnerczy wraca do normy w ciągu kilku dni. Można to zweryfikować oznaczając stężenie kortyzolu w osoczu.

Długotrwałe przedawkowanie: Należy monitorować rezerwę nadnerczową. Konieczne może być zastosowanie leczenia ogólnoustrojowym kortykosteroidem. Po ustabilizowaniu, należy kontynuować leczenie wziewnym kortykosteroidem w zalecanej dawce. Patrz punkt 4.4: „Czynność nadnerczy”.

W przypadku ostrego i długotrwałego przedawkowania flutykazonu propionianu należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Airexar Spiromax w odpowiedniej dawce umożliwiającej kontrolę objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznych, kod ATC: R03AK06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Airexar Spiromax zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, które mają różne mechanizmy działania. Mechanizmy działania obu substancji czynnych omówiono poniżej.

Salmeterol:

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptora β_2 -adrenergicznego, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym.

Salmeterol zapewnia dłuższe działanie rozszerzające oskrzela, trwające co najmniej 12 godzin, w porównaniu do zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających β_2 -agonistów.

Flutykazonu propionian:

Flutykazonu propionian, glikokortykosteroid podawany wziewnie w zalecanych dawkach, wywiera działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy; wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Opisane poniżej badania (GOAL, TORCH i SMART) przeprowadzono z zastosowaniem produktu złożonego z tych samych ustalonych dawek, salmeterolu ksynafricanu i flutykazonu propionianu, ale badaniom podlegał uprzednio dopuszczony do obrotu produkt; opisane badania nie przeprowadzono z zastosowaniem produktu leczniczego Airexar Spiromax.

Salmeterol z flutykazonu propionianem - badania kliniczne astmy

W trwającym dwanaście miesięcy badaniu GOAL (ang. *Gaining Optimal Asthma Control*, Osiągnięcie optymalnej kontroli astmy), z udziałem 3 416 dorosłych pacjentów i młodzieży z przewlekłą astmą, porównano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność salmeterolu z flutykazonu propionianem z monoterapią wziewnym kortykosteroidem (flutykazonu propionian), aby ustalić, czy cele leczenia astmy są osiągalne. Leczenie prowadzono zwiększając dawki co 12 tygodni do momentu osiągnięcia ****pełnej kontroli** lub największej dopuszczalnej dawki badanego leku. Badanie GOAL wykazało, że kontrolę astmy uzyskano u większej liczby pacjentów stosujących salmeterol z flutykazonu propionianem w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym (ang. *inhaled corticosteroid*, ICS). Kontrolę choroby osiągnięto stosując mniejszą dawkę kortykosteroidu.

***Dobłą kontrolę** astmy osiągnęto szybciej stosując salmeterol z flutykazonu propionianem w porównaniu z monoterapią kortykosteroidem wziewnym. U 50% pacjentów czas leczenia do osiągnięcia pierwszego tygodnia **dobrej kontroli** astmy wynosił 16 dni w przypadku salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu do 37 dni w grupie stosującej wziewny kortykosteroid. W porównaniu do pacjentów z astmą niestosujących steroidów czas do uzyskania pierwszego tygodnia **dobrej kontroli** astmy wynosił 16 dni w przypadku leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w porównaniu do 23 dni w przypadku leczenia wziewnym kortykosteroidem.

Zebrane wyniki badania przedstawiono w tabeli:

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę (ang. <i>*Well Controlled</i>, WC) lub pełną kontrolę (ang. <i>**Totally Controlled</i>, TC) astmy w ciągu 12 miesięcy				
Leczenie przed włączeniem do badania	Salmeterol z FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Bez ICS (tylko SABA)	78%	50%	70%	40%
Mała dawka ICS (≤ 500 mikrogramów BDP lub dawka równoważna na dobę)	75%	44%	60%	28%
Średnia dawka ICS (> 500 do 1 000 mikrogramów BDP lub dawka równoważna na dobę)	62%	29%	47%	16%
Zebrane wyniki ze wszystkich 3 rodzajów leczenia	71%	41%	59%	28%

***Dobra kontrola astmy** (ang. *Well Controlled*, WC): maksymalnie 2 dni w tygodniu z wynikiem oceny objawów powyżej 1 (wynik oceny objawów 1 jest definiowany jako: objawy występujące przez jeden krótki okres na dobę), stosowanie krótko działającego β -agonisty (ang. *short acting β -agonist*, SABA) nie dłużej niż 2 dni i nie częściej niż 4 razy w tygodniu, co najmniej 80% wartości należnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia.

****Pełna kontrola astmy** (ang. *Totally Controlled*, TC): bez objawów, bez konieczności stosowania SABA, co najmniej 80% wartości należnej porannego szczytowego przepływu wydechowego, bez nocnych przebudzeń, bez zaostrzeń i bez objawów niepożądanych zmuszających do zmiany leczenia

Wyniki tego badania sugerują, że salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50/100 mikrogramów dwa razy na dobę można brać pod uwagę jako początkowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną, przewlekłą astmą, u których szybką kontrolę astmy uważa się za istotną (patrz punkt 4.2).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu prowadzonym w dwóch równoległych grupach z udziałem 318 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą astmą oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję dwóch inhalacji salmeterolu z flutykazonu propionianem dwa razy na dobę (dawka podwójna) przez dwa tygodnie. Badanie wykazało, że stosowanie podwójnej dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem, w każdej z dostępnych mocy, przez okres do 14 dni powodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem β -agonisty (drżenie: 1 pacjent [1%] i 0, kołatanie serca: 6 [3%] i 1 [$<1\%$], skurcze mięśni: 6 [3%] i 1 [$<1\%$]) oraz podobną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wziewnego kortykosteroidu (np. kandydoza jamy ustnej: 6 [6%] i 16 [8%], chrypka: 2 [2%] i 4 [2%]) w porównaniu do stosowania jednej

inhalacji dwa razy na dobę. Należy wziąć pod uwagę nieznaczne zwiększenie częstości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem β -agonisty, jeśli rozważane jest podwojenie dawki salmeterolu z flutykazonu propionianem u dorosłych pacjentów wymagających dodatkowego, krótkotrwałego (do 14 dni) leczenia kortykosteroidami wziewnymi.

Salmeterol z flutykazonu propionianem - badania kliniczne POChP

Badanie TORCH było 3-letnim badaniem mającym na celu ocenę wpływu stosowania salmeterolu i flutykazonu propionianu w postaci proszku do inhalacji, w dawce 50/500 mikrogramów dwa razy na dobę, salmeterolu w postaci proszku do inhalacji, w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę, flutykazonu propionianu (FP) w postaci proszku do inhalacji w dawce 500 mikrogramów dwa razy na dobę lub placebo na całkowitą śmiertelność pacjentów z POChP. Do podwójnie zaślepionego leczenia przydzielono pacjentów z POChP z początkową wartością (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) FEV₁ poniżej 60% wartości należnej. W trakcie badania dozwolone było stosowanie rutynowej terapii POChP, z wyjątkiem innych wziewnych kortykosteroidów, długo działających leków rozszerzających oskrzela oraz stosowanych przewlekłe ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Po 3 latach określano status przeżycia dla wszystkich pacjentów, w tym dla pacjentów wycofanych z badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie całkowitej śmiertelności po 3 latach dla salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu do placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol z flutykazonu propionianem 50/500 N = 1533
Śmiertelność całkowita po 3 latach				
Liczba zgonów (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard względny w porównaniu z placebo (CI) wartość p	Nie dotyczy	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
Hazard względny dla flutykazonu propionianu z salmeterolem 500/50 w porównaniu ze składnikami (CI) wartość p	Nie dotyczy	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Nie dotyczy

1. Nieistotna wartość p po skorygowaniu przez dwie pośrednie analizy porównujące pierwotną skuteczność na podstawie analizy log-rangowej po rozdzieleniu na grupy według palenia papierosów.

U pacjentów leczonych flutykazonu propionianem i salmeterolem zaobserwowano zwiększenie przeżywalności w porównaniu do placebo w 3-letniej obserwacji, jednak nie osiągnęła ona wartości istotnej statystycznie na poziomie $p \leq 0,05$.

Odszetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 3 lat z przyczyn związanych z POChP, wynosił 6,0% w grupie otrzymującej placebo, 6,1% w grupie otrzymującej salmeterol, 6,9% w grupie otrzymującej FP oraz 4,7% w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem.

Salmeterol z flutykazonu propionianem istotnie zmniejszał liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń na rok w porównaniu do salmeterolu, flutykazonu propionianu (FP) i placebo (średnia liczba w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem wynosiła 0,85 w porównaniu z 0,97 w grupie otrzymującej salmeterol, 0,93 w grupie FP i 1,13 w grupie otrzymującej placebo). Przekłada się to na zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 25% (95% CI: 19% do 31%; $p < 0,001$) w porównaniu do placebo, 12% w porównaniu do salmeterolu (95% CI: 5% do 19%, $p = 0,002$) i 9% w porównaniu do FP (95% CI: 1% do 16%, $p = 0,024$). Salmeterol i FP istotnie zmniejszał częstość

występowania zaostreżeń o odpowiednio 15% (95% CI: 7% do 22%; $p<0,001$) i 18% (95% CI: 11% do 24%; $p<0,001$) w porównaniu z placebo.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) poprawiła się w przypadku każdego stosowanego leczenia w porównaniu do placebo. Średnia poprawa w ciągu trzech lat leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem wynosiła -3,1 jednostek (95% CI: -4,1 do -2,1; $p<0,001$) w porównaniu do placebo, -2,2 jednostki ($p<0,001$) w porównaniu do salmeterolu oraz -1,2 jednostki ($p=0,017$) w porównaniu do flutykazonu propionianu. Za istotne kliniczne uznaje się zmniejszenie wartości o 4 jednostki.

Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat zapalenia płuc, zgłaszanego jako działanie niepożądane, wynosiło 12,3% dla placebo, 13,3% dla salmeterolu, 18,3% dla FP oraz 19,6% dla salmeterolu z flutykazonu propionianem (hazard względny dla flutykazonu propionianu z salmeterolem w porównaniu z placebo: 1,64; 95% CI: 1,33 do 2,01; $p<0,001$). Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów związanych z zapaleniem płuc. Liczba zgonów w trakcie leczenia, które zakwalifikowano jako spowodowane głównie przez zapalenie płuc, wynosiła 7 dla placebo, 9 dla salmeterolu, 13 dla FP i 8 dla salmeterolu z flutykazonu propionianem. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w prawdopodobieństwie złamania kości (5,1% dla placebo, 5,1% dla salmeterolu, 5,4% dla FP i 6,3% dla salmeterolu z flutykazonu propionianem; hazard względny dla salmeterolu z flutykazonu propionianem w porównaniu do placebo: 1,22, 95% CI: 0,87 do 1,72; $p=0,248$).

Badania kliniczne kontrolowane placebo, trwające 6 i 12 miesięcy, wykazały, że regularne stosowanie salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50/500 mikrogramów poprawiało czynność płuc, zmniejszało uczucie duszności i zapotrzebowanie na leki stosowane doraźnie.

Badania SCO40043 i SCO100250 były randomizowanymi, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, powielonymi badaniami porównującymi wpływ salmeterolu i flutykazonu propionianu w dawce 50/250 mikrogramów dwa razy na dobę (dawka niezarejestrowana w leczeniu POChP na terenie Unii Europejskiej) z salmeterolem w dawce 50 mikrogramów dwa razy na dobę na liczbę umiarkowanych i ciężkich zaostreżeń w ciągu roku u pacjentów z POChP z FEV₁ poniżej 50% wartości należytnej oraz z zaostreżeniami w wywiadzie. Umiarkowane i ciężkie zaostreżenia zdefiniowano jako pogorszenie objawów wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami i (lub) antybiotykami lub prowadzące do hospitalizacji.

Badania rozpoczynały się 4-tygodniową fazą wstępną, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali niezaślepienie leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 w celu wystandaryzowania leczenia farmakologicznego POChP i ustabilizowania choroby przed rozpoczęciem randomizacji do 52-tygodniowej fazy leczenia zaślepienego. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1 do 1 do grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 (całkowita populacja ITT $n=776$) lub salmeterol (całkowita populacja ITT $n=778$). Przed fazą wstępną, uczestnicy odstawiali dotychczas stosowane leki na POChP, z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Jednoczesne stosowanie wziewnych długo działających β_2 -agonistów i leków przeciwocholinergicznych, produktów złożonych zawierających salbutamol i bromek ipratropiowy, doustnych β_2 -agonistów i leków zawierających teofilinę było zabronione podczas okresu leczenia. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w celu leczenia zaostreżeń POChP według ściśle określonych wytycznych dotyczących stosowania. Uczestnicy stosowali doraźnie salbutamol w trakcie całego badania.

Wyniki obu badań wykazały, że leczenie salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 powodowało znacznie mniejszą liczbą umiarkowanych i ciężkich zaostreżeń POChP w ciągu roku w porównaniu z leczeniem salmeterolem (SCO40043: odpowiednio 1,06 i 1,53 na pacjenta na rok, stosunek częstości 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83, $p<0,001$; SCO100250: odpowiednio 1,10 i 1,59 na pacjenta na rok, stosunek częstości 0,70; 95% CI: 0,58 do 0,83, $p<0,001$). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostreżenia, liczba zaostreżeń w ciągu roku wymagająca podania doustnych kortykosteroidów i poranna wartość FEV₁ przed podaniem dawki) istotnie przemawiały na korzyść salmeterolu z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu z salmeterolem. Profil działań niepożądanych był podobny, z wyjątkiem

częstszego występowania zapalenia płuc i znanych miejscowych działań niepożądanych (kandydoza i dysfonia) w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 mikrogramów dwa razy na dobę w porównaniu z salmeterolem. Zdarzenia związane z zapaleniem płuc odnotowano u 55 (7%) pacjentów w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 mikrogramów dwa razy na dobę i u 25 (3%) pacjentów w grupie leczonej salmeterolem. Zwiększona częstość występowania zapalenia płuc podczas leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50/250 mikrogramów dwa razy na dobę wydaje się być porównywalna z częstością jego występowania po zastosowaniu leczenia salmeterolem z flutykazonu propionianem w dawce 50/500 mikrogramów dwa razy na dobę w badaniu TORCH.

Wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (ang. Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

Badanie SMART było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, 28-tygodniowym badaniem przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, do którego przydzielono losowo 13 176 pacjentów do grupy otrzymującej salmeterol (50 mikrogramów dwa razy na dobę) i 13 179 pacjentów do grupy placebo dodatkowo do dotychczasowego leczenia astmy. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 12 lat, chorujących na astmę i stosujących obecnie leki na astmę (z wyjątkiem długo działających β -agonistów). Stosowanie wziewnych kortykosteroidów było określane na początku badania, ale nie było wymagane w czasie badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania SMART była łączna liczba zgonów związanych z układem oddechowym i liczba stanów zagrożenia życia związanych z układem oddechowym.

Kluczowe wnioski z badania SMART: pierwszorzędowny punkt końcowy

Grupa pacjentów	Liczba zdarzeń pierwszorzędownego punktu końcowego/liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Wszyscy pacjenci	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91; 2,14)
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66; 2,23)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87; 2,93)
Pacjenci pochodzenia afroamerykańskiego	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54; 10,90)

(Istotne statystycznie ryzyko na poziomie 95% oznaczono pogrubioną czcionką.)

Kluczowe wnioski z badania SMART według stosowania wziewnych kortykosteroidów w punkcie początkowym: drugorzędowne punkty końcowe

	Liczba zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego/liczba pacjentów		Ryzyko względne (95% przedział ufności)
	salmeterol	placebo	
Zgon związany z układem oddechowym			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69; 5,86)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88; 5,94)
Łączna liczba związanych z astmą zgonów i stanów zagrożenia życia			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10; 5,22)
Zgony związane z astmą			
Pacjenci stosujący wziewne steroidy	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30; 6,04)
Pacjenci niestosujący wziewnych steroidów	9/7 049	0/7 041	*

(* = nie ma możliwości wykonania obliczeń ze względu na brak zdarzeń w grupie placebo. Istotne statystycznie ryzyko na poziomie 95% zaznaczono pogrubioną czcionką. Drugorzędowne punkty końcowe

wymienione w powyższej tabeli osiągnęły znamienność statystyczną w całej populacji). Drugorzędowe punkty końcowe obejmujące sumę zgonów z każdego powodu wraz ze stanami zagrożenia życia, lub całkowitą liczbę zgonów i całkowitą liczbę hospitalizacji z dowolnego powodu, nie były istotne statystycznie w całej populacji.

Szczytowy przepływ wdechowy przez aparat Spiromax

Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, krzyżowe badanie przeprowadzono z udziałem dzieci i młodzieży z astmą (w wieku od 4 do 17 lat), dorosłych z astmą (w wieku od 18 do 45 lat), dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (w wieku powyżej 55 lat) oraz zdrowych ochotników (w wieku od 18 do 45 lat) w celu oceny szczytowego przepływu wdechowego (ang. *peak inspiratory flow rate*, PIFR) oraz innych parametrów związanych z inhalacją po inhalacji wykonanej aparatem Spiromax (zawierającym placebo) w porównaniu z inhalacją wykonaną dostępnym na rynku wielodawkowym inhalatorem proszkowym (zawierającym placebo). W powyższych grupach uczestników oceniano wpływ szczegółowego szkolenia (tj. mocny wdech podczas inhalacji) z zakresu techniki inhalacji suchego proszku na szybkość i objętość inhalacji oraz potencjalne różnice w zakresie inhalacji w zależności od stosowanego aparatu.

Dane uzyskane z badania wskazują, że niezależnie od wieku i ciężkości choroby zasadniczej, dzieci, młodzież i dorośli z astmą, jak również pacjenci z POChP, byli w stanie osiągnąć przepływy wdechowe za pomocą aparatu Spiromax podobne do tych uzyskiwanych podczas stosowania dostępnego na rynku wielodawkowego inhalatora proszkowego. Średnie wartości PIFR osiągnięte przez pacjentów z astmą lub POChP, którzy otrzymali szczegółowe szkolenie (tj. mocny wdech), wynosiły ponad 60 l/min, co stanowi wartość przepływu, przy której obydwa badane aparaty mogą dostarczyć do płuc porównywalne ilości leku.

Wszyscy uczestnicy z astmą i POChP osiągnęli wartości PIFR powyżej 60 l/min po szczegółowym szkoleniu. Aby zapewnić optymalne dawkowanie, ważne jest wykonanie mocnego wdechu.

Do prawidłowego dostarczenia leku do płuc za pomocą wielodawkowego inhalatora proszkowego Spiromax wymagana jest wartość przepływu powyżej 60 l/min.

Aby zapewnić, że pacjenci osiągają PIFR niezbędne do dostarczenia wymaganej dawki, konieczne jest przeprowadzenie szkolenia z zakresu prawidłowego stosowania aparatu Spiromax uwzględniającego instrukcje dotyczące potrzeby wykonania mocnego wdechu (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Airexar Spiromax nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Airexar Spiromax w tej grupie młodych osób. Poniższe dane odnoszą się do mniejszej dawki produktu złożonego ze stałych dawek, zawierającego dwie substancje czynne w dawce i mocy, która nie jest dostępna w przypadku produktu leczniczego Airexar Spiromax. Opisane badania przeprowadzono z zastosowaniem uprzednio dopuszczonego do obrotu produktu dostępnego w trzech różnych mocach; badań nie przeprowadzono z zastosowaniem produktu leczniczego Airexar Spiromax.

W badaniu z udziałem 158 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z objawami astmy, połączenie flutykazonu propionianu z salmeterolem okazało się być równie skuteczne w zakresie kontroli objawów i czynności płuc jak podwojenie dawki flutykazonu propionianu. Badania tego nie zaprojektowano w celu zbadania wpływu na zaostrzenia.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat [n=257] leczonych salmeterolem i flutykazonu propionianem 50/100 lub salmeterolem 50 mikrogramów + flutykazonu propionianem 100 mikrogramów po dwa razy na dobę, w obu grupach poddanych leczeniu wystąpiło 14% zwiększenie szczytowego przepływu wydechowego, a także poprawa w skali nasilenia objawów oraz poprawa w zakresie *doraźnego* stosowania salbutamolu. Nie było różnic pomiędzy obydwiema leczonymi grupami. Nie było różnic pod względem parametrów bezpieczeństwa pomiędzy obydwiema leczonymi grupami.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat [n=203] przydzielonych losowo do badania obejmującego grupy równoległe pacjentów z przewlekłą astmą, którzy wykazywali objawy mimo stosowania wziewnego kortykosteroidu, główny cel stanowiło bezpieczeństwo. Dzieci otrzymywały salmeterol z flutykazonu propionianem (50/100 mikrogramów) lub sam flutykazonu propionian (100 mikrogramów) dwa razy na dobę. Dwoje dzieci otrzymujące flutykazonu propionian z salmeterolem oraz 5 dzieci otrzymujących flutykazonu propionian zostało wycofanych z badania z powodu zaostrzenia astmy. Po 12 tygodniach w żadnej z grup podlegających leczeniu nie było dzieci, u których wartość 24-godzinnego wydalania kortyzolu z moczem byłaby nieprawidłowo niska. Nie było innych różnic pod względem profilu bezpieczeństwa pomiędzy leczonymi grupami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dla celów farmakokinetyki można rozpatrywać każdą substancję oddzielnie.

Salmeterol

Salmeterol działa miejscowo w płucach i w związku z tym stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania terapeutycznego. Ponadto, z powodu technicznych trudności w oznaczeniu stężenia salmeterolu w osoczu, wynikających z małych stężeń leku w osoczu (około 200 pg/ml lub mniej) po jego wziewnym zastosowaniu w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.

Flutykazonu propionian

Całkowita biodostępność flutykazonu propionianu po jednorazowym podaniu wziewnym u zdrowych osób wynosi około 5 do 11% dawki nominalnej, w zależności od rodzaju użytego inhalatora. U pacjentów z astmą lub POChP obserwowano mniejszą ekspozycję ogólnoustrojową na stosowany wziewnie flutykazonu propionian.

Wchłanianie

Wchłanianie ogólnoustrojowe odbywa się głównie z płuc, początkowo jest szybkie, a następnie wydłużone. Pozostała część wziewnej dawki flutykazonu propionianu może zostać połknięta, ale przyczynia się w minimalnym stopniu do ekspozycji ogólnoustrojowej ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie i metabolizm pierwszego przejścia powodując dostępność w jamie ustnej poniżej 1%. Wraz ze zwiększaniem dawki wziewnej dochodzi do liniowego zwiększania ekspozycji ogólnoustrojowej.

Dystrybucja

Rozmieszczenie flutykazonu propionianu w organizmie charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (1 150 ml/min), dużą objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 300 l) i okresem półtrwania wynoszącym około 8 godzin. Substancja wiąże się z białkami osocza w 91%.

Metabolizm

Flutykazonu propionian jest bardzo szybko usuwany z krążenia ogólnoustrojowego. Główną drogą jest metabolizm do nieaktywnego metabolitu kwasu karboksylowego z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Inne niezidentyfikowane metabolity wykryto również w kale.

Eliminacja

Klirens nerkowy flutykazonu jest znikomy. Mniej niż 5% dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów. Największa część dawki jest wydalana z kałem w postaci metabolitów i niezmienionego leku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Airexar Spiromax nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Airexar Spiromax w tej grupie młodych osób. Poniższe dane odnoszą się do mniejszej dawki produktu złożonego ze stałych dawek, zawierającego dwie substancje czynne w dawce i mocy, która nie jest dostępna w przypadku produktu leczniczego Airexar Spiromax.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 9 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 350 pacjentów z astmą w wieku od 4 do 77 lat (174 pacjentów w wieku od 4 do 11 lat) odnotowano większe narażenie ogólnoustrojowe na flutykazonu propionian po leczeniu salmeterolem i flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji 50/100 w porównaniu z leczeniem flutykazonu propionianem w postaci proszku do inhalacji 100.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynie obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach, w których salmeterolu ksynafrican i flutykazonu propionian podawano oddzielnie, i dotyczą nadmiernego działania farmakologicznego.

W badaniach wpływu na rozrodczość przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy powodują powstawanie wad rozwojowych (rozszczep podniebienia, wady rozwojowe szkieletu). Nie wydaje się jednak, aby te wyniki badań na zwierzętach odnosiły się do ludzi stosujących zalecane dawki produktu leczniczego. Badania na zwierzętach z zastosowaniem salmeterolu wykazały toksyczny wpływ na zarodek i płód wyłącznie po narażeniu na duże dawki. Po jednoczesnym podawaniu salmeterolu ksynafricanu i flutykazonu propionianu, u szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania przemieszczenia tętnicy pępkowej i niepełnego kostnienia kości potylicznej po zastosowaniu dawek glikokortykosteroidu, o których wiadomo, że powodują nieprawidłowości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu opakowania foliowego: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Zamykać nasadkę ustnika po wyjęciu z opakowania foliowego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator jest koloru białego z półprzezroczystą, żółtą nasadką ustnika. Części inhalatora mające styczność z produktem leczniczym/błoną śluzową są wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu (ABS), polietylenu (PE) oraz polipropylenu (PP). Każdy inhalator zawiera 60 dawek i jest zawinięty w foliowe opakowanie.

Wielkości opakowań: 1 lub 3 inhalatory.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 sierpień 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych

informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULÓTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Airexar Spiromax 50 mikrogramów/500 mikrogramów, proszek do inhalacji
salmeterol/flutykazonu propionian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka odmierzona zawiera 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafofanu) i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu.

Każda dawka dostarczona (dawka z ustnika) zawiera 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafofanu) i 465 mikrogramów flutykazonu propionianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

1 inhalator zawierający 60 dawek.

3 inhalatory, każdy zawierający po 60 dawek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Panel przedni: Nie stosować u dzieci i młodzieży.

Panel boczny: Wyłącznie do stosowania u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zużyć w ciągu 3 miesięcy po wyjęciu z opakowania foliowego.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Po wyjęciu z opakowania foliowego przechowywać z ustnikiem zamkniętym nasadką.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1123/001

EU/1/16/1123/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Airexar Spiromax 50 µg/500 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FOLIA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Airexar Spiromax 50 mikrogramów/500 mikrogramów, proszek do inhalacji

salmeterol/flutykazonu propionian

Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 1 inhalator

6. INNE

Przechowywać z ustnikiem zamkniętym nasadką i użyć w ciągu 3 miesięcy po wyjęciu z opakowania foliowego.

Teva B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

INHALATOR

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Airexar Spiromax 50 mikrogramów /500 mikrogramów
Proszek do inhalacji

salmeterol/flutykazonu propionian

Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 dawek

6. INNE

Wyłącznie dla dorosłych.

Zawiera laktozę.

Start:

Teva B.V.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Airexar Spiromax 50 mikrogramów/500 mikrogramów, proszek do inhalacji salmeterol/flutykazonu propionian

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Airexar Spiromax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Airexar Spiromax
3. Jak stosować lek Airexar Spiromax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Airexar Spiromax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Airexar Spiromax i w jakim celu się go stosuje

Airexar Spiromax zawiera dwie substancje czynne: salmeterol i flutykazonu propionian.

- Salmeterol jest długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela. Leki rozszerzające oskrzela przyczyniają się do zapewniania, by drogi oddechowe pozostawały otwarte. Ułatwia to przepływ wdychanego i wydychanego powietrza. Działanie leku utrzymuje się przez co najmniej 12 godzin.
- Flutykazonu propionian jest kortykosteroidem, który zmniejsza obrzęk i podrażnienie płuc.

Lekarz może przepisać ten lek w celu leczenia:

- ciężkiej astmy, aby zapobiec napadom duszności i świszczącego oddechu, lub
- przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), aby zmniejszyć liczbę zaostrzeń objawów choroby.

Airexar Spiromax należy stosować codziennie zgodnie z zaleceniami lekarza. Zapewni to prawidłowe działanie leku umożliwiające kontrolowanie objawów astmy lub POChP.

Airexar Spiromax pomoże zapobiec wystąpieniu objawów duszności i świszczącego oddechu. Leku Airexar Spiromax nie należy jednak stosować do złagodzenia napadu duszności lub świszczącego oddechu. W takiej sytuacji należy zastosować szybko działający lek wziewny łagodzący objawy do stosowania doraźnie, taki jak salbutamol. Zawsze należy mieć przy sobie szybko działający lek wziewny do stosowania doraźnie.

Airexar Spiromax należy stosować wyłącznie do leczenia ciężkiej astmy u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat oraz POChP u dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Airexar Spiromax

Kiedy nie stosować leku Airexar Spiromax:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na salmeterol, flutykazonu propionian lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Airexar Spiromax należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występuje:

- choroba serca, w tym nierówne lub szybkie bicie serca,
- nadczynność tarczycy,
- wysokie ciśnienie krwi,
- cukrzyca (Airexar Spiromax może zwiększać stężenie cukru we krwi),
- małe stężenie potasu we krwi,
- gruźlica występująca obecnie lub w przeszłości, lub inne zakażenia płuc.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Airexar Spiromax a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o innych lekach stosowanych w leczeniu astmy i lekach dostępnych bez recepty. Airexar Spiromax może nie być odpowiedni do stosowania z niektórymi innymi lekami.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Airexar Spiromax należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (takie jak atenolol, propranolol i sotalol). Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne są najczęściej stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub chorób serca, takich jak dusznica bolesna.
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń (takie jak rytonawir, ketokonazol, itraconazol i erytromycyna). Niektóre z tych leków mogą powodować zwiększenie stężenia salmeterolu lub flutykazonu propionianu w organizmie. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Airexar Spiromax, w tym nierównego bicia serca lub nasilać działania niepożądane.
- Kortykosteroidy (doustnie lub we wstrzyknięciu). Niedawne stosowanie takich leków może zwiększać ryzyko wpływu leku Airexar Spiromax na nadnercza.
- Diuretyki, czyli leki moczopędne stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.
- Inne leki rozszerzające oskrzela (takie jak salbutamol).
- Leki zawierające pochodne ksantyny, takie jak aminofilina lub teofilina. Są one często stosowane w leczeniu astmy.

Niektóre leki mogą nasilić działanie Airexar Spiromax i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w celu uzyskania porady przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby Airexar Spiromax wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Airexar Spiromax zawiera laktozę

Laktoza jest rodzajem cukru występującym w mleku. Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję laktozy lub

alergię na laktozę, nietolerancję innych cukrów lub mleka, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Airexar Spiromax

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Airexar Spiromax należy stosować codziennie do momentu aż lekarz zaleci przerwanie stosowania. Nie należy przyjmować większej niż zalecana dawki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Nie należy przerywać stosowania ani zmniejszać dawki leku Airexar Spiromax bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.
- Airexar Spiromax należy wdychać przez usta do płuc.

Zalecana dawka to:

Ciężka astma u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat

Jedna inhalacja dwa razy na dobę.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Jedna inhalacja dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent stosuje lek Airexar Spiromax na astmę, lekarz będzie regularnie kontrolował jej objawy u pacjenta.

Lekarz pomoże kontrolować astmę i dostosuje dawkę leku do najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę objawów astmy. Jeśli lekarz uzna, że konieczne jest zastosowanie mniejszej dawki niż dawka zawarta w leku Airexar Spiromax, może przepisać inny lek wziewny zawierający te same substancje czynne jak w leku Airexar Spiromax, ale z mniejszą dawką kortykosteroidu. Nie należy jednak zmieniać liczby inhalacji przepisanych przez lekarza bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Jeśli objawy astmy lub trudności w oddychaniu nasilą się, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Nasilenie świszczącego oddechu, uczucia ucisku w klatce piersiowej lub konieczność częstszego stosowania szybko działającego leku łagodzącego objawy, może oznaczać, że choroba układu oddechowego pogłębia się i może dojść do poważnego pogorszenia stanu pacjenta. Należy kontynuować stosowanie leku Airexar Spiromax bez zwiększania liczby inhalacji. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ konieczne może być zastosowanie dodatkowego leczenia.

Instrukcja użycia

Szkolenie

Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni zapewnić pacjentowi szkolenie z zakresu używania inhalatora, w tym jak skutecznie przyjąć dawkę. Szkolenie to jest ważne, aby zapewnić, że pacjent przyjmuje wymaganą dawkę. Jeśli pacjent nie otrzymał szkolenia, przed pierwszym użyciem powinien zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty o zademonstrowanie, jak prawidłowo używać inhalatora.

Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni również od czasu do czasu sprawdzić, jak pacjent używa aparatu Spiromax, aby się upewnić, że używa aparatu prawidłowo i zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli pacjent nie używa prawidłowo aparatu Airexar Spiromax i (lub) nie wykonuje wystarczająco **mocnego** wdechu, może to oznaczać, że nie dostarcza wystarczającej ilości leku do płuc. Jeśli pacjent nie dostarcza wystarczającej ilości leku do płuc, lek nie pomoże leczyć astmy lub POChP, jak powinien.

Przygotowanie inhalatora leku Airexar Spiromax

Przed **pierwszym** użyciem inhalatora leku Airexar Spiromax, należy go przygotować do użycia w następujący sposób:

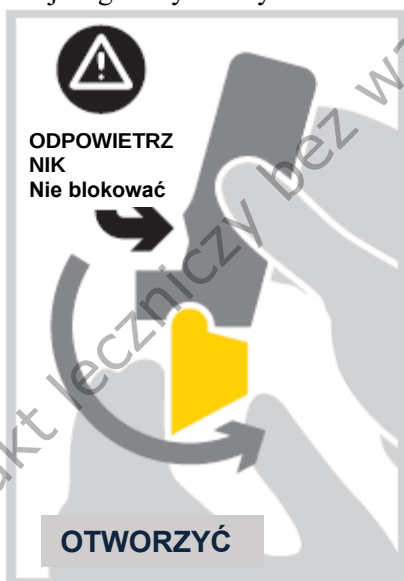
- Sprawdzić wskaźnik dawek i upewnić się, że inhalator zawiera 60 inhalacji.
- Zapisać datę otwarcia opakowania foliowego na etykiecie inhalatora.
- Przed użyciem nie trzeba wstrząsać inhalatora.

Jak wykonać inhalację

1. **Przytrzymać inhalator** tak, aby półprzezroczysta żółta nasadka ustnika była skierowana w dół. Nie ma potrzeby wstrząsania inhalatorem.



2. Otworzyć nasadkę ustnika, odchylając ją w dół do momentu usłyszenia głośnego kliknięcia. Inhalator jest gotowy do użycia.



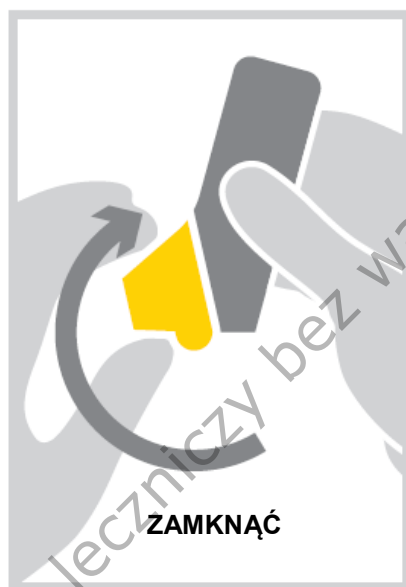
3. Wykonać łagodny wydech (tak by nie powodowało to dyskomfortu). Nie wykonywać wydechu przez inhalator.
4. Umieścić ustnik między zębami. Nie gryźć ustnika. Zamknąć wargi wokół ustnika. Uważać, aby nie blokować otworów wentylacyjnych.

Wykonać wdech przez usta tak głęboki i tak mocny, jak to możliwe.

Uwaga: ważne jest, aby wykonać **mocny** wdech.



5. Wstrzymać oddech na 10 sekund lub na tak długo, jak to możliwe, aby nie powodować uczucia dyskomfortu.
6. Wyjąć inhalator z ust. Podczas inhalacji można poczuć pewien smak.
7. **Następnie wykonać łagodny wydech** (nie wykonywać wydechu przez inhalator). **Zamknąć nasadkę ustnika.**



Następnie należy wypłukać jamę ustną wodą, wypłuć wodę i (lub) umyć zęby. Takie postępowanie może zapobiegać występowaniu pleśniawek w jamie ustnej i (lub) chrypki.

Nie należy próbować demontować inhalatora, wyjmować ani przekręcać nasadki ustnika. Nasadka ustnika jest przymocowana do inhalatora i nie można jej zdejmować. Nie należy używać inhalatora, jeżeli jest uszkodzony lub ustnik został oddzielony od inhalatora. Nie należy otwierać i zamykać nasadki ustnika, jeżeli pacjent nie ma zamiaru użyć inhalatora.

W przypadku otwarcia i zamknięcia ustnika bez wykonania inhalacji, dawka pozostanie w inhalatorze i będzie gotowa do przyjęcia podczas następnej inhalacji. Nie ma możliwości przypadkowego przyjęcia dodatkowej ilości leku lub podwójnej dawki podczas jednej inhalacji.

Ustnik powinien być przez cały czas zamknięty, chyba że pacjent ma zamiar użyć inhalatora.

Czyszczenie inhalatora

Należy dbać o to, aby inhalator był suchy i czysty.

W razie potrzeby, po użyciu można przetrzeć ustnik inhalatora suchą ściereczką lub chusteczką higieniczną.

Kiedy należy zacząć używać nowego inhalatora leku Airexar Spiromax

- Wskaźnik dawek znajdujący się z tyłu inhalatora wskazuje, ile dawek (inhalacji) pozostało w inhalatorze, zaczynając od 60 inhalacji, gdy inhalator jest pełny.



- Wskaźnik dawek pokazuje liczbę pozostałych inhalacji tylko w liczbach parzystych.
- Dla inhalacji pozostałych od 20 w dół do wartości „8”, „6”, „4”, „2” pokazywane liczby są w kolorze czerwonym na białym tle. Kiedy w okienku pokazują się liczby w kolorze czerwonym, należy skonsultować się z lekarzem i uzyskać nowy inhalator.

Uwaga:

- Ustnik będzie nadal „klikać” nawet, kiedy inhalator jest pusty. W przypadku otwarcia i zamknięcia ustnika bez wykonania inhalacji, wskaźnik dawek zarejestruje to jako przyjęcie leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Airexar Spiromax

Ważne jest, aby inhalator stosować zgodnie z instrukcją. W razie przypadkowego zastosowania większej liczby dawek niż zalecana, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. U pacjenta może wystąpić szybsze bicie serca i drżenie. Mogą również wystąpić zawroty głowy, ból głowy, osłabienie mięśni i ból stawów.

W przypadku przyjmowania zbyt dużych dawek leku Airexar Spiromax przez dłuższy okres, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w celu uzyskania porady, ponieważ stosowanie zbyt dużych dawek leku Airexar Spiromax może powodować zmniejszenie wytwarzania hormonów steroidowych przez nadnercza.

Pominięcie zastosowania leku Airexar Spiromax

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Przerwanie stosowania leku Airexar Spiromax

Bardzo ważne jest, by przyjmować lek Airexar Spiromax codziennie zgodnie z zaleceniami. **Lek należy przyjmować do momentu aż lekarz zaleci przerwanie stosowania. Nie należy przerywać stosowania ani nagle zmniejszać dawki leku Airexar Spiromax.** Może to prowadzić do nasilenia problemów z oddychaniem.

Ponadto, nagłe przerwanie przyjmowania leku Airexar Spiromax lub zmniejszenie jego dawki może (bardzo rzadko) powodować zaburzenia czynności nadnerczy (niewydolność nadnerczy), co czasami prowadzi do działań niepożądanych.

Do takich działań niepożądanych należą:

- ból brzucha,
- zmęczenie i utrata apetytu, nudności,
- nudności i biegunka,
- utrata masy ciała,
- ból głowy lub senność,
- niskie stężenie cukru we krwi,
- niskie ciśnienie krwi i napady (drgawki).

Jeśli organizm jest narażony na stres, na przykład w wyniku gorączki, urazu (wypadek lub obrażenia), zakażenia lub zabiegu chirurgicznego, niewydolność nadnerczy może się pogłębić i mogą wystąpić którekolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Lekarz może przepisać dodatkowe kortykosteroidy w postaci tabletek (np. prednizolon), aby zapobiec wystąpieniu tych objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, lekarz zaleci najmniejszą dawkę złożonego leku zapewniającą kontrolę objawów astmy lub POChP.

Reakcje alergiczne: u pacjenta mogą wystąpić nagle trudności w oddychaniu bezpośrednio po zastosowaniu leku Airexar Spiromax. Może pojawić się bardzo świszczący oddech, kaszel lub duszności. Może również pojawić się świąd, wysypka (pokrzywka) i obrzęk (zwykle twarzy, warg, języka i gardła) lub nagle bardzo szybkie bicie serca lub zasłabnięcie i zawroty głowy (co może prowadzić do omdlenia lub utraty przytomności). **Jeśli wystąpi którekolwiek z powyższych działań niepożądanych lub jeśli pojawią się nagle po zastosowaniu leku Airexar Spiromax, należy przerwać stosowanie leku Airexar Spiromax i natychmiast poinformować lekarza.** Reakcje alergiczne na lek Airexar Spiromax występują niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób).

Inne działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy - zazwyczaj wraz z kontynuacją leczenia zmniejsza się jego nasilenie.
- U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) odnotowano zwiększoną częstość występowania przeziębień.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Pleśniawki (bolesne, kremowo-żółte, wypukłe wykwity) w jamie ustnej i gardle. Również ból języka, chrypka i podrażnienie gardła. Pomocne może być płukanie jamy ustnej wodą i natychmiastowe wypłucie wody i (lub) umycie zębów po przyjęciu każdej dawki. Lekarz może przepisać lek przeciwgrzybiczy w celu leczenia pleśniawek.
- Bóle, obrzęk stawów i ból mięśni.
- Skurcze mięśni.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) zgłaszano również poniższe działania niepożądane:

- Zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli (zakażenie płuc). Należy poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku Airexar Spiromax wystąpi którykolwiek z następujących objawów, ponieważ mogą to być objawy zakażenia płuc: gorączka lub dreszcze; zwiększone wytwarzanie płwociny, zmiana koloru płwociny; nasilony kaszel lub zwiększone trudności w oddychaniu.
- Powstawanie siniaków i złamania.
- Zapalenie zatok (uczucie napięcia lub pełności odczuwalne w nosie, policzkach i za oczami, czasami z pulsującym bólem).
- Zmniejszone stężenie potasu we krwi (może powodować nierówne bicie serca, osłabienie mięśni, skurcze).

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Zwiększenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hiperglikemia). U pacjentów chorych na cukrzycę konieczne może być częstsze badanie stężenia glukozy we krwi i dostosowanie dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego.
- Zaćma (zmętnienie soczewki oka).
- Bardzo szybkie bicie serca (tachykardia).
- Uczucie drżenia i szybkie lub nierówne bicie serca (kołatanie serca) - objawy te zazwyczaj nie są groźne i zmniejsza się ich nasilenie wraz z kontynuacją leczenia.
- Ból w klatce piersiowej.
- Uczucie niepokoju (działanie to występuje głównie u dzieci w przypadku zalecenia tego skojarzenia leków, ale w mniejszej dawce).
- Zaburzenia snu.
- Alergiczna wysypka skórna.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- **Trudności w oddychaniu lub świszczący oddech, które nasilają się bezpośrednio po zastosowaniu leku Airexar Spiromax.** W takiej sytuacji, należy **przerwać stosowanie inhalatora leku Airexar Spiromax**. Należy zastosować inhalator z szybko działającym lekiem łagodzącym objawy i ułatwiającym oddychanie i **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.
- Airexar Spiromax może zaburzać prawidłowe wytwarzanie hormonów steroidowych przez organizm, zwłaszcza w przypadku stosowania dużych dawek przez długi okres. Obejmuje to następujące działania:
 - opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży,
 - ścieńczenie kości,
 - jaskra,
 - przyrost masy ciała,
 - zaokrąglona (księżycowaty kształt) twarz (zespół Cushinga).

Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy u pacjenta występuje którekolwiek z tych działań niepożądanych oraz upewni się, że pacjent stosuje najmniejszą dawkę leku złożonego niezbędną do kontrolowania objawów astmy.

- Zmiany zachowania, takie jak nadmierna aktywność i drażliwość (działania te występują głównie u dzieci w przypadku zalecenia tego skojarzenia leków, ale w mniejszej dawce).
- Nierówne lub nieregularne bicie serca, lub skurcze dodatkowe (zaburzenia rytmu serca). Należy poinformować lekarza, ale nie przerywać stosowania leku Airexar Spiromax, chyba że lekarz zaleci przerwanie stosowania.
- Zakażenie grzybicze przełyku, które może spowodować trudności z połykaniem.

Działania niepożądane, które mogą również wystąpić, ale ich częstość nie jest znana:

- Depresja lub agresja (prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest większe u dzieci, w przypadku zalecenia tego skojarzenia leków, ale w mniejszej dawce).
- Nieostre widzenie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Airexar Spiromax

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie inhalatora po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. **Po wyjęciu z opakowania foliowego przechowywać z ustnikiem zamkniętym nasadką.**
- **Zużyć w ciągu 3 miesięcy po wyjęciu z opakowania foliowego.** Wykorzystać etykietę na inhalatorze do zapisania daty otwarcia opakowania foliowego.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Airexar Spiromax

- Substancjami czynnymi leku są salmeterol i flutykazonu propionian. Każda dawka odmierzona zawiera 50 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafofanu) i 500 mikrogramów flutykazonu propionianu. Każda dawka dostarczona (dawka opuszczająca ustnik) zawiera 45 mikrogramów salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafofanu) i 465 mikrogramów flutykazonu propionianu.
- Pozostały składnik to laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Airexar Spiromax zawiera laktozę”).

Jak wygląda lek Airexar Spiromax i co zawiera opakowanie

Airexar Spiromax ma postać proszku do inhalacji.

Każdy inhalator leku Airexar Spiromax zawiera 60 inhalacji i ma biały korpus z półprzezroczystą nasadką ustnika w kolorze żółtym.

Opakowania zawierające 1 i 3 inhalatory. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

(Tylko dla Polski) Teva Operations Poland Sp. z o.o. ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków, Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.

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

Sverige
Teva Sweden AB

Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu