

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aerivio Spiromax 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată conține salmeterol 50 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 500 micrograme.

Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține salmeterol 45 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 465 micrograme.

### Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare doză conține aproximativ 10 miligrame de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Pulbere de culoare albă.

Inhalator de culoare albă cu aplicator bucal cu capac semi-transparent, de culoare galbenă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Aerivio Spiromax este indicat pentru utilizare numai la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

#### Astm bronșic

Aerivio Spiromax este indicat pentru tratamentul regulat al pacienților cu astm bronșic sever, în cazurile în care este adecvată utilizarea unei asocieri (corticosteroid și  $\beta_2$ -agonist cu durată lungă de acțiune, cu administrare pe cale inhalatorie):

- pacienți care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi în concentrație scăzută pe cale inhalatorie
- sau
- pacienți care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor în doză mare pe cale inhalatorie, cât și a  $\beta_2$ -agoniștilor cu durată lungă de acțiune.

#### Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)

Aerivio Spiromax este indicat pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC cu un  $FEV_1 < 60\%$  din valoarea prezisă normal (pre-bronhodilatator) și antecedente de exacerbări repetate, care au simptome semnificative în ciuda terapiei bronhodilatatoare regulate.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Aerivio Spiromax este indicat numai la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Aerivio Spiromax nu este indicat pentru utilizare la copiii cu vârsta de 12 ani sau mai mică sau adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani.

## Doze

### Calea de administrare: Administrare prin inhalare

Pacienții trebuie atenționați că, pentru a obține rezultate optime, Aerivio Spiromax trebuie utilizat zilnic, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

Pacienții trebuie să fie reevaluați în mod regulat de către medic, pentru a se asigura că doza de salmeterol/propionat de fluticazonă pe care o primesc este cea optimă; doza va fi modificată numai la recomandarea medicului. **Doza trebuie ajustată până la cea mai mică doză la care se menține controlul eficace al simptomatologiei.** Aerivio Spiromax nu este disponibil pe piață în concentrații mai mici de 50/500 micrograme. În cazul în care este adecvată titrarea descrescătoare până la o concentrație mai scăzută, care nu este disponibilă pentru Aerivio Spiromax, este necesară trecerea la o combinație alternativă cu doze fixe de salmeterol și propionat de fluticazonă, care conține o doză mai scăzută de corticosteroid inhalator.

Pacienților trebuie să li se administreze concentrația de salmeterol/propionat de fluticazonă care conține doza de propionat de fluticazonă adecvată pentru severitatea bolii lor. Aerivio Spiromax este adecvat numai pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic sever. Dacă un anumit pacient necesită doze care nu se regăsesc în schema terapeutică recomandată, trebuie prescrise doze adecvate de  $\beta_2$  agonist și/sau corticosteroid.

#### *Doze recomandate:*

##### *Astm bronșic*

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

O doză de 50 micrograme salmeterol și 500 micrograme propionat de fluticazonă, administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

Când se ajunge la menținerea controlului asupra astmului bronșic, tratamentul trebuie reevaluat și trebuie să se ia în considerare dacă tratamentul pacienților trebuie redus la o combinație alternativă cu doze fixe de salmeterol și propionat de fluticazonă, care conține o doză mai scăzută de corticosteroid inhalator până la utilizarea unui corticosteroid inhalator în monoterapie. Este necesară monitorizarea regulată a pacienților atunci când schema de tratament este redusă.

Nu a fost demonstrat un beneficiu terapeutic clar privind utilizarea monoterapiei cu propionat de fluticazonă inhalator, utilizat ca terapie de întreținere inițială, dacă lipsesc unul sau două criterii de severitate. În general, corticosteroizii inhalatori reprezintă tratamentul de primă intenție pentru majoritatea pacienților.

Aerivio Spiromax este recomandat numai pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic sever. Nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic ușor sau moderat sau pentru inițierea tratamentului la pacienții cu astm bronșic sever, cu excepția cazului în care s-a stabilit anterior necesitatea unei astfel de doze crescute de corticosteroid în combinație cu un  $\beta_2$  agonist cu durată lungă de acțiune.

Aerivio Spiromax nu este recomandat pentru tratamentul astmului în cazul în care este necesară pentru prima dată administrarea unei combinații cu doze fixe de salmeterol și propionat de fluticazonă. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu o combinație cu doze fixe conținând o doză mai scăzută a componentei corticoid, care va fi titrată crescător, ulterior, din punct de vedere al dozei de corticoid, până la obținerea controlului astmului bronșic. Când se ajunge la menținerea controlului asupra astmului bronșic, tratamentul trebuie reevaluat, iar doza de corticosteroid inhalator trebuie ajustată descrescător în vederea menținerii controlului asupra astmului bronșic.

Se recomandă stabilirea dozelor adecvate de corticosteroid inhalator înainte de a putea utiliza orice combinație fixă la pacienții cu astm bronșic sever.

### Copii și adolescenți

Aerivio Spiromax nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta de 12 ani sau mai mică și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani. Siguranța și eficacitatea Aerivio Spiromax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

### *BPOC*

O doză de 50 micrograme salmeterol și 500 micrograme propionat de fluticazonă, administrată pe cale inhalatorie de două ori pe zi.

### Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Aerivio Spiromax la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Mod de administrare/Instrucțiuni de utilizare

Dispozitivul Spiromax are un mecanism de conducere a fluxului de aer în inspir, ceea ce înseamnă că, în momentul inhalării de către pacient prin aplicatorul bucal, substanțele active vor urma aerul inspirat până la nivelul căilor respiratorii. S-a demonstrat că pacienții cu astm bronșic sever și BPOC pot genera o rată a fluxului de aer în inspir suficientă atunci când inspiră forțat prin dispozitivul Spiromax pentru eliberarea în plămâni a dozei terapeutice necesare (vezi și pct. 5.1 - ultimele cinci paragrafe).

### **Instruire necesară**

Aerivio Spiromax trebuie utilizat corect pentru a obține un tratament eficient. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție prospectul cu informațiile pentru pacient și să urmeze instrucțiunile de utilizare așa cum sunt prezentate în prospect. Tuturor pacienților trebuie să li se furnizeze instruire de către profesionistul din domeniul sănătății care efectuează prescrierea, cu privire la modul de utilizare al Aerivio Spiromax. Aceasta are rolul de a asigura faptul că aceștia înțeleg cum să utilizeze corect inhalatorul, astfel încât să înțeleagă că este necesar să inspire forțat la inhalare, pentru a obține doza necesară. Este importantă inhalarea forțată pentru a asigura administrarea optimă a dozei.

Utilizarea inhalatorului Aerivio Spiromax presupune trei pași simpli care sunt subliniați mai jos: deschidere, inspirație și închidere.

**Deschidere:** Țineți inhalatorul Spiromax cu capacul aplicatorului bucal în jos și deschideți capacul aplicatorului bucal apăsându-l până când este complet deschis atunci când se aude un clic.

**Inspirație:** Expirați ușor (cât este confortabil). Nu respirați prin inhalator. Poziționați aplicatorul bucal între dinți cu buzele strânse în jurul aplicatorului bucal, nu mușcați aplicatorul bucal al inhalatorului. Inspirați cu forță și adânc prin aplicatorul bucal. Scoateți dispozitivul Spiromax din gură și țineți respirația timp de 10 secunde sau cât timp este confortabil pentru pacienți.

**Închidere:** Expirați ușor și închideți capacul aplicatorului bucal

Este, de asemenea, important ca pacienții să fie sfătuiți să nu agite inhalatorul înainte de utilizare, să nu expire prin dispozitivul Spiromax și să nu blocheze orificiile de aerisire atunci când pregătesc pasul „Inspirație”. Nu este necesar ca pacienții să agite inhalatorul înainte de utilizare.

Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își clătească gura cu apă și să scuipe conținutul și/sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei (vezi pct. 4.4)

La utilizarea Aerivio Spiromax, pacientul poate să simtă un gust din cauza excipientului lactoză.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Astm bronșic

Aerivio Spiromax este recomandat numai pentru tratamentul pacienților cu astm bronșic sever. Nu trebuie utilizat pentru tratamentul simptomelor de astm bronșic acut, în acest caz fiind necesară administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă și de scurtă durată. Pacienții trebuie instruiți să păstreze tot timpul asupra lor un inhalator necesar pentru tratamentul crizei.

Tratamentul cu Aerivio Spiromax nu trebuie inițiat în timpul unei exacerbări sau dacă pacienții prezintă o agravare semnificativă sau cu deteriorare acută a astmului bronșic.

În timpul tratamentului cu Aerivio Spiromax pot să apară reacții adverse grave legate de astmul bronșic și exacerbarea acestuia. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului dacă nu se mai realizează controlul astmului bronșic sau simptomele se agravează după inițierea tratamentului cu Aerivio Spiromax.

Creșterea necesității de utilizare a medicației de calmare a crizei (bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune) sau diminuarea răspunsului la aceasta, indică deteriorarea controlului astmului bronșic și pacienții trebuie reexaminați de către medic.

Agravarea bruscă și progresivă a stării pacientului cu astm bronșic poate pune în pericol viața acestuia și necesită consult medical imediat. Trebuie luată în considerare creșterea dozelor de corticosteroid

Odată ce se realizează controlul astmului bronșic, trebuie luată în considerare reducerea gradată a dozei de corticosteroid inhalator și, prin urmare, este necesară trecerea la o combinație alternativă cu doze fixe de salmeterol și propionat de fluticazonă, care conține o doză mai scăzută de corticoid inhalator. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe măsura derulării tratamentului. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace .

##### BPOC

Pacienții cu BPOC care prezintă exacerbări asociate de obicei tratament sistemic cu corticosteroizi, prin urmare acești pacienți trebuie sfătuiți să ceară sfatul medical dacă prezintă simptome de deteriorare a stării sub tratament cu Aerivio Spiromax.

##### Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu Aerivio Spiromax nu trebuie întrerupt brusc la pacienții cu astm bronșic, datorită riscului de exacerbare a afecțiunii. Dozele trebuie scăzute treptat sub supravegherea medicului. La pacienții cu BPOC, oprirea tratamentului se poate asocia cu decompensări simptomatice și de aceea trebuie făcută sub supravegherea medicului.

##### Precauție în cazul anumitor boli

Similar altor corticosteroizi inhalatori, Aerivio Spiromax trebuie administrat cu precauție în cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară activă sau pasivă, infecții fungice, virale sau altfel de infecții ale căilor respiratorii. Dacă este necesar, trebuie administrat imediat tratament corespunzător.

Aerivio Spiromax poate determina, rareori, aritmii cardiace, de exemplu tahicardie supraventriculară, extrasistole și fibrilație atrială și o ușoară scădere, trecătoare, a concentrației plasmatice de potasiu la administrarea de doze terapeutice mari. De aceea, Aerivio Spiromax trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări cardiovasculare severe sau aritmii cardiace și la pacienți cu diabet zaharat, tireotoxicoză, hipokaliemie netratată sau pacienți predispuși a avea concentrații scăzute de potasiu în sânge.

Au fost raportate foarte rar cazuri de creștere a glicemiei (vezi pct. 4.8) și acest lucru trebuie avut în vedere în cazul prescrierii medicamentului la pacienții cu diagnostic de diabet zaharat.

##### Bronhospasm paradoxal

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal cedează la administrarea unui bronhodilatator cu durată rapidă de acțiune care trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea Aerivio Spiromax trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

#### Agoniștii beta 2-adrenergici

Au fost raportate efecte ale  $\beta_2$ -agoniștilor precum tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării regulate.

#### Efecte sistemice

Efectele sistemice pot să apară în cazul oricărui corticosteroid inhalator, în special la doze mari prescrise pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte apar mai puțin decât în cazul utilizării corticosteroidilor administrați oral. Reacțiile adverse sistemice care pot să apară includ sindromul Cushing, caracteristici cushingoide, supresia glandei suprarenale, scăderea densității osoase, cataractă, glaucom și mai rar, un palier de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii și adolescenți) (a se vedea sub-titlul Copii și adolescenți de mai jos pentru informații legate de efectele sistemice ale corticosteroidilor administrați inhalator la copii și adolescenți). **De aceea, este important ca pacientul să fie reevaluat în mod periodic și să se folosească doza minimă de corticosteroid inhalator la care este menținut controlul eficient al astmului bronșic.**

#### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroidi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroidi.

#### Funcția suprarenală

Administrarea îndelungată de doze mari de corticosteroidi inhalatori poate determina supresia funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută. De asemenea, au fost descrise cazuri foarte rare de apariție a supresiei funcției corticosuprarenale și insuficiență corticosuprarenală acută în timpul tratamentului cu propionat de fluticazonă în doze cuprinse între 500-1000 micrograme pe zi. Insuficiența corticosuprarenală acută poate fi declanșată de anumite situații, incluzând: traumatisme, intervenții chirurgicale, infecții sau orice scădere rapidă a dozei. Tabloul clinic este în general atipic și poate să includă: anorexie, dureri abdominale, scădere în greutate, fatigabilitate, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, reducerea stării de conștiență, hipoglicemie și convulsii. În perioadele de stres sau în timpul intervențiilor chirurgicale trebuie avut în vedere tratament suplimentar cu corticosteroidi.

Beneficiile terapiei inhalatorii cu propionat de fluticazonă ar trebui să reducă necesitatea administrării steroizilor orali, însă pacienții care sunt trecuți de la tratament cu steroizi orali pot rămâne cu riscul insuficienței corticosuprarenaliene pentru o perioadă considerabilă de timp. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție, iar funcția corticosuprarenalei trebuie să le fie monitorizată regulat. Pacienții care au necesitat în trecut terapie de urgență cu corticosteroidi în doze mari pot, de asemenea, prezenta un risc crescut. Posibilitatea unui răspuns corticosuprarenalian insuficient trebuie avută întotdeauna în vedere în situațiile de urgență și în situații care pot declanșa o stare de stres, fiind necesară luarea în considerare a instituirii unui tratament adecvat cu corticosteroidi. Gradul afectării corticosuprarenaliene poate face necesară recomandarea medicului specialist înaintea intervențiilor programate.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Ritonavirul poate crește mult concentrațiile plasmatice ale propionatului de fluticazonă. Ca urmare, administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată, cu excepția cazului când beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice corticosteroidiene. Există, de asemenea, un risc crescut de reacții adverse sistemice la administrarea concomitentă de propionat de fluticazonă cu alți inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de ketoconazol sistemic a crescut semnificativ expunerea sistemică la salmeterol. Acest lucru poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse sistemice (de exemplu, prelungirea intervalului QTc și palpitații). Tratamentul concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450 trebuie evitat, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (vezi pct. 4.5).

#### Infecții ale tractului respirator

A fost raportată o incidență crescută a infecțiilor de tract respirator inferior (în special pneumonii și bronșite) în studiul TORCH efectuat la pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) cărora li s-a administrat de două ori pe zi salmeterol/propionat de fluticazonă 50 micrograme/500 micrograme comparativ cu placebo, precum și în studiile SCO40043 și SCO 100250, care au comparat doza mai mică de salmeterol/propionat de fluticazonă (50 micrograme/250 micrograme, de două ori pe zi (o doză neautorizată pentru utilizarea în BPOC) cu salmeterol 50 micrograme administrat de două ori pe zi în monoterapie (vezi pct. 4.8 și 5.1). În toate studiile a fost observată o incidență similară a pneumoniei în grupul la care s-a administrat salmeterol/propionat de fluticazonă. În studiul TORCH, pacienții în vârstă, pacienții cu un indice mic de masă corporală (<25 kg/m<sup>2</sup>) și pacienții cu afecțiune foarte severă (FEV<sub>1</sub> <30% din valoarea prezisă), au prezentat un risc crescut de apariție a pneumoniei indiferent de tratament.

Medicii trebuie să fie atenți în ceea ce privește posibila apariție a pneumoniei sau a infecțiilor de tract respirator inferior la pacienții cu BPOC, deoarece simptomele acestor infecții și exacerbările se suprapun frecvent. În cazul apariției pneumoniei la un pacient cu BPOC sever, tratamentul cu Aerivio Spiromax trebuie reevaluat.

#### Pneumonia la pacienții cu BPOC

La pacienții cu BPOC cărora li se administrează corticosteroizi inhalatori s-a observat o incidență crescută a pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare. Există unele dovezi ale prezenței unui risc crescut de pneumonie la creșterea dozei de steroizi, însă acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent în toate studiile.

Nu există dovezi clinice concludente privind diferențele în cadrul aceleiași clase de corticosteroizi inhalatori, cu privire la magnitudinea riscului de pneumonie.

Medicii trebuie să supravegheze îndeaproape pacienții cu BPOC, pentru a depista posibila apariție a pneumoniei și a altor infecții ale tractului respirator inferior, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și exacerbarea se suprapun frecvent. Dacă un pacient cu BPOC severă a dezvoltat pneumonie, tratamentul cu Aerivio Spiromax trebuie reevaluat.

Factorii de risc de pneumonie la pacienții cu BPOC includ prezența fumatului, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

#### Populații etnice

Date provenite dintr-un studiu clinic de amploare (The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) au arătat că pacienții afro-americani prezintă un risc crescut de evenimente respiratorii grave sau finalizate cu deces în cazul utilizării de salmeterol comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează factorilor farmacogenetici sau altor factori. De aceea, pacienții cu strămoși de rasă neagră de origine africană sau afro-caraibiană trebuie sfătuiți să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului dacă nu se mai realizează controlul astmului bronșic sau simptomele se agravează în timpul tratamentului cu Aerivio Spiromax.

#### Copii și adolescenți

Aerivio Spiromax nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2). Copiii și adolescenții cu vârsta sub 16 ani tratați cu doze mari de propionat de fluticazonă (≥ 1000 micrograme pe zi) pot prezenta risc crescut de efecte sistemice. Efectele sistemice pot apărea în special la doze mari în tratament prelungit. Efectele sistemice posibile includ sindromul Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, insuficiență corticosuprarenală acută și întârzierea creșterii la copii și adolescenți și mai rar un palier de efecte psihologice și de comportament, inclusiv hiperactivitate

psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate. Se recomandă consult la un medic pediatru specialist în boli respiratorii în cazul copiilor sau adolescenților. Se recomandă monitorizarea periodică a creșterii în înălțime a copiilor cărora li se administrează tratament îndelungat cu corticosteroizi inhalatori. Doza de corticosteroid inhalată trebuie redusă la cea mai mică doză cu care se menține un control eficient asupra astmului.

#### Infecții orale

Datorită propionatului de fluticazonă, la unii pacienți poate să apară disfonie și candidoză orofaringiană și, rareori, candidoză esofagiană. La acești pacienți, atât răgușeala, cât și incidența candidozei orofaringiene pot fi reduse prin clătirea cu apă a cavității bucale și scuiparea conținutului și/sau periajul dinților după inhalarea medicamentului. În timpul tratamentului cu Aerivio Spiromax, candidoza orofaringiană simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

#### Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu intoleranță severă la lactoză trebuie să utilizeze acest medicament cu precauție și cei cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Excipientul lactoză poate conține cantități mici de proteine din lapte, care pot provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate severă sau alergice la proteina din lapte.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Beta-blocantele adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul salmeterolului. Atât blocantele  $\beta$ -adrenergice neselective, cât și cele selective trebuie evitate, cu excepția cazurilor în care utilizarea lor este absolut necesară. Terapia cu  $\beta_2$ -agoniști are un potențial efect de apariție a unei hipokaliemii grave. Deoarece acest efect poate fi potențat de tratamentul concomitent cu derivați xantینici, steroizi și diuretice, este necesară precauție în tratamentul astmului sever acut.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente  $\beta$ -adrenergice poate avea un efect aditiv potențial.

#### Salmeterol

##### *Inhibitori puternici ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450*

Administrarea concomitentă de ketoconazol 400 mg (administrat oral, o dată pe zi) și salmeterol (50 micrograme administrat inhalator, de două ori pe zi) la 15 voluntari sănătoși, timp de 7 zile, a condus la o creștere semnificativă a expunerii plasmatică la salmeterol (de 1,4 ori a  $C_{max}$  și de 15 ori a ASC). Acest lucru a condus la creșterea incidenței celorlalte reacții adverse sistemice ale tratamentului cu salmeterol (de exemplu, prelungirea intervalului QTc și palpitații), comparativ cu tratamentul numai cu salmeterol sau ketoconazol (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate efecte semnificative clinic asupra tensiunii arteriale, ritmului cardiac, concentrației de glucoză din sânge și concentrației de potasiu din sânge. Administrarea concomitentă de ketoconazol nu a crescut timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al salmeterolului sau acumularea de salmeterol după doze repetate.

Administrarea concomitentă de ketoconazol trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții sistemice ale tratamentului cu salmeterol. Este posibil să existe un risc similar de interacțiune cu alți inhibitori potenți ai CYP 3A4 (cum sunt itraconazolul, telitromicina, ritonavirul).

##### *Inhibitori moderați ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450*

Administrarea concomitentă de eritromicină (500 mg administrată oral, de trei ori pe zi) și salmeterol (50 micrograme administrat inhalator, de două ori pe zi) la 15 voluntari sănătoși, timp de 6 zile, a condus la o creștere mică, dar nu semnificativă statistic, a expunerii la salmeterol (de 1,4 ori a  $C_{max}$  și de 1,2 ori a ASC). Administrarea concomitentă de eritromicină nu a fost asociată cu reacții adverse grave.

#### Propionat de fluticazonă

În condiții normale, după administrarea inhalatorie sunt atinse concentrații plasmatică mici de propionat de fluticazonă, datorită metabolizării marcate la primul pasaj hepatic și clearance-ului sistemic mare, mediat



prin intermediul izoenzimei 3A4 a citocromului P450, la nivel intestinal și hepatic. Ca urmare, sunt improbabile interacțiuni medicamentoase semnificative clinic datorate propionatului de fluticazonă.

Un studiu privind interacțiunile medicamentelor efectuat la voluntari, administrarea de propionat de fluticazonă intranasal și ritonavir (un inhibitor foarte puternic al izoenzimei 3A4 a citocromului P450) în doze de 100 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică a propionatului de fluticazonă de câteva sute de ori, determinând scăderea marcată a cortizolemiei. Pentru propionatul de fluticazonă administrat inhalator, datele privind aceste interacțiuni sunt insuficiente, dar este de așteptat creșterea concentrației plasmatică a acestuia. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și supresie corticosuprarenaliană. Această asocieră trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial depășește riscul de reacții adverse sistemice corticosteroidiene.

Într-un studiu restrâns efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul, un inhibitor mai puțin potent al CYP 3A4 a crescut cu 150% expunerea la propionat de fluticazonă după o singură administrare prin inhalare. Aceasta a determinat o scădere marcată a cortizolemiei comparativ cu administrarea propionatului de fluticazonă în monoterapie. Tratamentul concomitent cu alți inhibitori potenți ai CYP 3A4, cum este itraconazolul și cu inhibitori moderați ai CYP3A, cum este eritromicina, este de asemenea de așteptat să crească expunerea sistemică la propionat de fluticazonă și riscul reacțiilor adverse sistemice. Se recomandă precauție și trebuie evitat, dacă este posibil, tratamentul prelungit cu aceste medicamente.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse induse de corticosteroizi, situații în care pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea efectelor corticosteroide sistemice.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300-1000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale ale salmeterolului sau propionatului de fluticazonă. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea de agonști  $\beta_2$ -adrenergici și de glucocorticosteroizi (vezi pct. 5.3).

Administrarea Aerivio Spiromax în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul terapeutic matern depășește orice risc potențial la făt.

La gravide trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de propionat de fluticazonă pentru a obține controlul adecvat al astmului bronșic.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă salmeterolul și propionatul de fluticazonă/metaboliții se excretă în laptele uman.

Studiile au arătat că salmeterolul și propionatul de fluticazonă și metaboliții lor se excretă în laptele șobolanilor.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Aerivio Spiromax, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date pentru oameni. Oricum, studiile la animale nu au evidențiat efecte ale salmeterolului sau al propionatului de fluticazonă asupra fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Aerivio Spiromax nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Deoarece Aerivio Spiromax conține salmeterol și propionat de fluticazonă, sunt de așteptat să apară aceleași reacții adverse ca tip și severitate ca pentru fiecare substanță activă în parte. Nu au apărut reacții adverse suplimentare după administrarea simultană a celor două substanțe active.

Reacțiile adverse care au fost asociate cu administrarea de salmeterol/propionat de fluticazonă sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele au fost obținute din datele studiilor clinice. Incidența în grupul placebo nu a fost luată în considerare.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Candidoză orală și faringiană	Frecvente
	Pneumonie (la pacienții cu BPOC)	Frecvente <sup>1,3,5</sup>
	Bronșită	Frecvente <sup>1,3</sup>
	Candidoză esofagiană	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Au fost raportate reacții de hipersensibilitate cu următoarele manifestări:	
	Reacții de hipersensibilitate cutanată	Mai puțin frecvente
	Angioedem (în principal edem facial și orofaringian)	Rare
	Simptome respiratorii (dispnee)	Mai puțin frecvente
	Simptome respiratorii (bronhospasm)	Rare
	Reacții anafilactice, incluzând șocul anafilactic	Rare
Tulburări endocrine	Sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresie corticosuprarenală, întârziere a creșterii la copii și adolescenți, scădere a densității minerale osoase	Rare <sup>4</sup>
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	Frecvente <sup>3</sup>
	Hiperglicemie	Mai puțin frecvente <sup>4</sup>
Tulburări psihice	Anxietate	Mai puțin frecvente
	Tulburări de somn	Mai puțin frecvente

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență
	Modificări de comportament, incluzând hiperactivitate psihomotorie și iritabilitate (în special la copii și adolescenți)  Depresie, agresivitate (mai ales la copii și adolescenți)	Rare  Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee  Tremor	Foarte frecvente <sup>1</sup>  Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă  Glaucom  Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)	Mai puțin frecvente  Rare <sup>4</sup>  Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Palpitații  Tahicardie  Aritmii cardiace (incluzând tahicardie supraventriculară și extrasistole).  Fibrilație atrială  Angină pectorală	Mai puțin frecvente  Mai puțin frecvente  Rare  Mai puțin frecvente  Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringită  Iritație faringiană  Răgușeală/disfonie  Sinuzită  Bronhospasm paradoxal	Foarte frecvente <sup>2,3</sup>  Frecvente  Frecvente  Frecvente <sup>1,3</sup>  Rare <sup>4</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Contuzii	Frecvente <sup>1,3</sup>

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvență
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Fracturi traumatice	Frecvente <sup>1,3</sup>
	Artralgie	Frecvente
	Mialgie	Frecvente

1. Reacții adverse raportate frecvent cu placebo
2. Reacții adverse raportate foarte frecvent cu placebo
3. Raportate pe o perioadă de 3 ani într-un studiu cu BPOC
4. Vezi pct. 4.4
5. Vezi pct. 5.1.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții adverse asociate tratamentului cu  $\beta_2$ -agoniști, cum sunt tremor, palpitații și cefalee, dar acestea tind să fie tranzitorii și să se reducă pe parcursul administrării regulate.

Similar celorlalte terapii administrate inhalator, este posibilă apariția bronhospasmului paradoxal, cu intensificarea imediată a wheezing-ului și scurtarea respirației după administrarea dozei. Bronhospasmul paradoxal cedează la administrarea unui bronhodilatator cu durată rapidă de acțiune și trebuie administrat imediat. În acest caz, administrarea Aerivio Spiromax trebuie imediat întreruptă, pacientul trebuie reevaluat și dacă este necesar, se instituie o terapie alternativă.

Datorită propionatului de fluticazonă, la unii pacienți poate să apară disfonie și candidoză orofaringiană și, rareori, candidoză esofagiană. La acești pacienți, atât răgușeala cât și incidența candidozei orofaringiene pot fi reduse prin clătirea cu apă a cavității bucale și/sau periajul dinților după inhalarea medicamentului. În timpul tratamentului cu Aerivio Spiromax, candidoza orofaringiană simptomatică poate fi tratată cu antifungice topice.

#### Copii și adolescenți

Aerivio Spiromax nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2). Efectele sistemice posibile la această grupă de vârstă includ sindrom Cushing, caracteristici de tip cushingoid, supresia corticosuprarenalei și întârziere în creștere la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Copiii pot prezenta, de asemenea, anxietate, tulburări de somn și tulburări de comportament, inclusiv hiperactivitate și iritabilitate.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date din studii clinice privind supradozajul cu Aerivio Spiromax, cu toate acestea, date despre supradozajul cu fiecare substanță în parte sunt prezentate mai jos:

#### Salmeterol

Semnele și simptomele în supradozajul cu salmeterol sunt amețală, creșterea tensiunii sistolice, tremor, cefalee și tahicardie. Dacă terapia cu Aerivio Spiromax trebuie întreruptă datorită supradozajului componentei  $\beta$ -agoniste a medicamentului, trebuie avută în vedere administrarea de corticoterapie de

substituție adecvată. În plus, poate apărea hipokalemia și, prin urmare, trebuie monitorizate valorile potasiului seric. Trebuie luată în considerare refacerea rezervei de potasiu.

#### Propionat de fluticazonă

*Supradozaj acut:* Inhalarea acută a unor doze mai mari de propionat de fluticazonă decât cele recomandate poate determina inhibarea temporară a funcției corticosuprarenale. Aceasta nu necesită intervenție de urgență, având în vedere că funcția corticosuprarenale revine la nivelul normal în câteva zile, lucru demonstrat prin măsurarea cortizolemiei.

*Supradozaj cronic:* Trebuie monitorizată funcția la nivel suprarenal și poate fi necesar tratament cu un corticosteroid sistemic. După stabilizare, tratamentul trebuie continuat cu un corticosteroid inhalator, în dozele recomandate. Vezi pct. 4.4 “Funcția suprarenală”.

În cazul supradozajului acut și cronic cu propionat de fluticazonă, tratamentul cu Aerivio Spiromax ar trebui continuat cu doze adecvate pentru controlul simptomatologiei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru boli obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în asocieră cu corticosteroizi sau alte medicamente, excluzând anticolinergice, codul ATC: R03AK06

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Aerivio Spiromax conține salmeterol și propionat de fluticazonă, care au mecanisme de acțiune diferite. Mecanismele de acțiune ale celor două medicamente sunt prezentate mai jos.

#### *Salmeterol:*

Salmeterolul este un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic selectiv cu durată lungă de acțiune (12 ore), cu catenă laterală lungă, care se leagă de exo-situsul receptorului.

Salmeterolul asigură un efect bronhodilatator cu durată mai lungă, de cel puțin 12 ore, față de dozele recomandate de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici clasici cu durată scurtă de acțiune.

#### *Propionat de fluticazonă:*

Propionatul de fluticazonă administrat inhalator în dozele recomandate are acțiune glucocorticoidă antiinflamatorie la nivel pulmonar, având ca rezultat reducerea simptomelor și exacerbărilor astmului bronșic, cu mai puține reacții adverse decât în cazul administrării sistemice a corticosteroizilor.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Studiile descrise mai jos (GOAL, TORCH și SMART) au fost efectuate cu aceeași combinație cu doze fixe, xinafoat de salmeterol și propionat de fluticazonă, însă au studiat un medicament autorizat anterior; studiile descrise nu au fost efectuate cu Aerivio Spiromax.

#### *Salmeterol/propionat de fluticazonă - Studii clinice la pacienți cu astm bronșic*

Un studiu cu durata de 12 luni (Obținerea unui Control Optim al Astmului Bronșic – Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) incluzând 3416 pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent a comparat eficacitatea și siguranța administrării salmeterol/propionat de fluticazonă față de corticosteroid inhalator (propionat de fluticazonă) administrat în monoterapie pentru obținerea unui nivel prestabilit de control al astmului bronșic. Dozele de tratament au fost crescute treptat, la intervale de 12 săptămâni, până când s-a atins *Controlul total*\*\* sau până când s-a atins doza maximă admisă în studiu. Studiul a evidențiat că mai mulți dintre pacienții tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă au obținut controlul simptomatologiei astmului bronșic comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator și acest control a fost atins la o doză mai mică de corticosteroid.

*Controlul bun*\* al astmului bronșic a fost atins mai rapid la pacienții tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator administrat în monoterapie. Timpul necesar pentru ca 50% dintre pacienți să obțină o primă săptămână de *Control bun* a fost de 16 zile pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu 37 zile pentru pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator. Pentru subgrupul de pacienți cu astm bronșic dar care nu au folosit niciodată un steroid, timpul necesar pentru obținerea unei săptămâni de *Control bun* a fost de 16 zile pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu 23 zile pentru pacienții tratați numai cu corticosteroid inhalator.

Rezultatele globale ale studiului au arătat următoarele:

<b>Procentul pacienților cu astm bronșic care ating *control bun (CB) și **control total (CT) al simptomatologiei după 12 luni de tratament</b>				
<b>Tratament anterior studiului</b>	<b>Salmeterol/Propionat de fluticazonă</b>		<b>Propionat de fluticazonă</b>	
	<b>CB</b>	<b>CT</b>	<b>CB</b>	<b>CT</b>
<b>Fără corticosteroid inhalator</b> (exclusiv BADSA)	78%	50%	70%	40%
<b>Doză mică de corticosteroid inhalator</b> (≤500 micrograme DPB sau echivalentul acesteia/zi)	75%	44%	60%	28%
<b>Doză medie de corticosteroid inhalator</b> (>500 - 1000 micrograme DPB sau echivalentul acesteia/zi)	62%	29%	47%	16%
<b>Rezultatele globale din cele trei nivele de tratament</b>	71%	41%	59%	28%

\* Control bun al astmului bronșic - scor al simptomelor mai mare de 1 (scorul 1 al simptomelor definit ca "simptome cu o durată scurtă în timpul zilei") mai puțin de sau egal cu 2 zile, utilizare de BADSA mai puțin de sau egal cu 2 zile și mai puțin de sau egal cu 4 ocazii/săptămână, fluxul expirator maxim de dimineață mai mare sau egal cu 80% din valoarea prezisă, fără treziri nocturne, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună modificarea terapiei.

\*\* Control total al astmului bronșic - fără simptome, fără utilizare de BADSA, fluxul expirator maxim de dimineață mai mare sau egal cu 80% din valoarea prezisă, fără treziri nocturne, fără exacerbări și fără reacții adverse care să impună modificarea terapiei.

Rezultatele acestui studiu demonstrează că salmeterol/propionat de fluticazonă

50 micrograme/100 micrograme administrat de două ori pe zi, poate fi avut în vedere ca tratament de întreținere inițial la pacienții cu astm bronșic persistent moderat, pentru care controlul rapid al astmului este esențial (vezi pct. 4.2).

Un studiu dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, efectuat cu 318 pacienți cu astm bronșic persistent, cu vârsta ≥18 ani, a evaluat siguranța și tolerabilitatea inhalării a două pufuri de două ori pe zi (doză dublă) de salmeterol/propionat de fluticazonă, timp de două săptămâni. Studiul a arătat că dublarea dozei de salmeterol/propionat de fluticazonă din fiecare concentrație, timp de până la 14 zile, a determinat o creștere mică a reacțiilor adverse asociate β<sub>2</sub>-agoniștilor (tremor; un pacient [1%] comparativ cu 0, palpitații; 6 pacienți [3%] comparativ cu 1 [<1%], crampe musculare; 6 pacienți [3%] comparativ cu 1 [<1%]) și o incidență similară a reacțiilor adverse asociate corticosteroidelor inhalatori (de exemplu, candidoză orală; 6 pacienți [6%] comparativ cu 16 [8%], răgușeală; 2 pacienți [2%] comparativ cu 4 [2%]), comparativ cu inhalarea unui puf, de două ori pe zi. Creșterea mică în frecvența reacțiilor adverse asociate β<sub>2</sub>-agoniștilor, trebuie luată în considerare dacă medicul hotărăște dublarea dozei de salmeterol/propionat de fluticazonă la pacienții adulți ce necesită tratament suplimentar pe termen scurt (de până la 14 zile) cu corticosteroid inhalator.

*Salmeterol/propionat de fluticazonă - Studii clinice la pacienți cu BPOC*

Studiul TORCH, desfășurat pe o perioadă de 3 ani, a investigat efectul tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme, de două ori pe zi, salmeterol 50 micrograme de două ori pe zi, propionat de fluticazonă 500 micrograme de două ori pe zi sau placebo, asupra mortalității de toate cauzele, la pacienții

cu BPOC. Pacienții cu BPOC cu FEV<sub>1</sub> inițial (pre-bronhodilatator) <60% din valoarea normală prezisă, au fost randomizați pentru medicația descrisă mai sus, în regim dublu-orb. Pe parcursul studiului, pacienților li s-a permis utilizarea terapiei uzuale în BPOC, cu excepția altor corticosteroizi inhalatori, bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune și a corticosteroizilor sistemici, administrați pe termen lung. Statusul de supraviețuitor la 3 ani a fost determinat pentru fiecare pacient, indiferent dacă acesta s-a retras sau nu din grupul de studiu tratat medicamentos. Criteriul principal final de evaluare din studiu a fost reprezentat de reducerea mortalității de toate cauzele, la 3 ani, de către asocierea salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterol 50 N = 1521</b>	<b>Propionat de fluticazonă 500 N = 1534</b>	<b>Salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 N = 1533</b>
<b>Mortalitate de toate cauzele la 3 ani</b>				
Număr de decese (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Indicele de risc comparativ cu placebo (Î) Valoare p	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Indicele de risc propionat de fluticazonă/salmeterol 500/50 comparativ cu componentele (Î) Valoarea p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/C

1. Valoarea p nesemnificativă după ajustare pentru 2 analize interimare efectuate asupra comparației criteriului final principal de eficacitate printr-o analiză de tip log-rank stratificată în funcție de statusul de fumător.

S-a observat îmbunătățirea ratei de supraviețuire la pacienții tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo pe parcursul celor 3 ani; totuși, aceasta nu a atins nivelul semnificativ statistic  $p \leq 0,05$ .

Procentul de pacienți care au decedat de-a lungul celor 3 ani, din cauze legate de BPOC, a fost de 6,0% pentru grupul la care s-a administrat placebo, 6,1% pentru salmeterol, 6,9% pentru propionat de fluticazonă și de 4,7% pentru salmeterol/propionat de fluticazonă.

Salmeterol/propionat de fluticazonă a redus semnificativ media exacerbărilor moderate și severe pe an, comparativ cu tratamentul cu salmeterol, propionat de fluticazonă și placebo (rata medie în grupul cu salmeterol/propionat de fluticazonă a fost 0,85 comparativ cu 0,97 în grupul cu salmeterol, 0,93 în grupul cu propionat de fluticazonă și 1,13 în grupul cu placebo). Salmeterol/propionat de fluticazonă a redus astfel rata exacerbărilor moderate până la severe cu 25% (Î 95%: 19%-31%,  $p < 0,001$ ) comparativ cu placebo, 12% comparativ cu salmeterol (Î 95%: 5%-19%,  $p = 0,002$ ) și 9% comparativ cu propionatul de fluticazonă (Î 95%: 1%-16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterolul și propionatul de fluticazonă au realizat o reducere semnificativă a ratei exacerbărilor comparativ cu placebo cu 15% (Î 95%: 7%-22%;  $p < 0,001$ ), respectiv cu 18% (Î 95%: 11% - 24%;  $p < 0,001$ ).

Calitatea vieții, legată de starea de sănătate, măsurată cu ajutorul St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a fost îmbunătățită în toate grupurile cu tratament activ comparativ cu placebo. Îmbunătățirea medie de-a lungul celor 3 ani pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo, a fost de -3,1 unități (Î 95%: -4,1 până la -2,1;  $p < 0,001$ ) la compararea cu salmeterol a fost de -2,2 unități ( $p < 0,001$ ) și la compararea cu propionat de fluticazonă a fost de -1,2 unități ( $p = 0,017$ ). O reducere de 4 unități este considerată relevantă clinic.

Probabilitatea estimată la 3 ani de a dezvolta pneumonie, raportată ca eveniment advers, a fost de 12,3% pentru placebo, 13,3% pentru salmeterol, 18,3% pentru propionat de fluticazonă și 19,6% pentru salmeterol/propionat de fluticazonă (indicele de risc pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ

cu placebo: 1,64; Î 95%: 1,33-2,01,  $p < 0,001$ ). Nu s-a pus în evidență o creștere a numărului de decese având drept cauză pneumonia; decesele survenite în timpul administrării tratamentului și care au fost raportate având drept cauză principală pneumonia au fost în număr de 7 în grupul la care s-a administrat placebo, 9 în grupul tratat cu salmeterol, 13 în grupul tratat cu propionat de fluticazonă și 8 în grupul tratat cu salmeterol/propionat de fluticazonă. Nu s-a pus în evidență o diferență semnificativă în probabilitatea de a dezvolta fracturi osoase (5,1% placebo; 5,1% salmeterol; 5,4% propionat de fluticazonă și 6,3% salmeterol/propionat de fluticazonă; indicele de risc pentru salmeterol/propionat de fluticazonă comparativ cu placebo: 1,22; Î 95%: 0,87-1,72;  $p = 0,248$ ).

Studiile clinice placebo-controlate, cu durata de 6 și 12 luni, au arătat că utilizarea regulată a salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme îmbunătățește funcția pulmonară și reduce dispneea și necesitatea administrării terapiei simptomatice.

Studiile SCO40043 și SCO100250 au fost studii randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu concept identic, ce au evaluat efectul salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme administrat de două ori pe zi (doză neaprobă pentru tratamentul BPOC în Uniunea Europeană), comparativ cu salmeterol 50 micrograme (administrat de două ori pe zi), în ceea ce privește rata anuală a exacerbărilor moderate/severe la pacienții cu BPOC cu  $FEV_1$  sub 50% din estimat și cu antecedente de exacerbări. Exacerbările moderate/severe au fost definite ca agravarea simptomelor ce necesitau tratament cu corticosteroizi orali și/sau antibiotice sau spitalizare.

Studiile au inclus o fază preliminară de 4 săptămâni în timpul căreia toți subiecții au primit salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 în regim deschis pentru standardizarea farmacoterapiei BPOC și pentru stabilizarea bolii, înainte de randomizarea pentru medicația de studiu administrată în regim orb timp de 52 săptămâni. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 să primească tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 (ITT total  $n = 776$ ) sau salmeterol (ITT total  $n = 778$ ). Înainte de faza preliminară, subiecții au întrerupt medicamentele utilizate anterior pentru BPOC, cu excepția bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune. Utilizarea concomitentă a  $\beta_2$ -agoniștilor cu durată lungă de acțiune și a medicamentelor anticolinergice, a produselor de asociere cu salbutamol/bromură de ipratropiu, a  $\beta_2$ -agoniștilor administrați pe cale orală, și a preparatelor cu teofilină nu a fost permisă în timpul perioadei de tratament. Corticosteroizii orali și antibioticele au fost permise pentru tratamentul acut al exacerbărilor BPOC cu respectarea unor instrucțiuni specifice de utilizare. Pe întreaga durată a studiilor, subiecții au folosit salbutamol în funcție de necesități.

Rezultatele ambelor studii au evidențiat că tratamentul cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 a avut ca rezultat o rată anuală semnificativ mai mică a exacerbărilor BPOC moderate/severe, comparativ cu salmeterol (SCO40043: 1,06 și 1,53 per subiect pe an, respectiv, un raport al ratei de 0,70, Î 95%: 0,58 – 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 și 1,59 per subiect pe an, respectiv, un raport al ratei de 0,70, Î 95%: 0,58 – 0,83,  $p < 0,001$ ). Constatările în ceea ce privește măsurile de eficacitate secundare (intervalul de timp până la prima exacerbare moderată/severă, rata anuală a exacerbărilor care necesitau administrarea de corticosteroizi orali și valoarea  $FEV_1$  diminuează (AM), înainte de administrarea dozei) au fost în mod semnificativ în favoarea salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme (administrat de două ori pe zi) comparativ cu salmeterol. Profilul evenimentelor adverse a fost similar, cu excepția unei incidențe mai mari a cazurilor de pneumonie și a efectelor secundare locale cunoscute (candidoză și disfonie) la grupul de tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme (administrat de două ori pe zi) comparativ cu grupul de tratament cu salmeterol. Evenimentele asociate pneumoniei au fost raportate la 55 (7%) dintre subiecții din grupul de tratament cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme (administrat de două ori pe zi) și la 25 (3%) dintre subiecții din grupul de tratament cu salmeterol. Incidența crescută a cazurilor de pneumonie raportate în contextul administrării de două ori pe zi a salmeterol/propionat de fluticazonă 50/250 micrograme are aparent o amploare similară cu incidența raportată în urma tratamentului de două ori pe zi cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/500 micrograme în studiul TORCH.

#### *Studiul Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)*

Studiul SMART a reprezentat un studiu multi-centric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu grupuri paralele, desfășurat în Statele Unite ale Americii, pe o perioadă de 28 săptămâni, și a inclus 13176 pacienți tratați cu salmeterol (50 micrograme de două ori pe zi) și 13179 pacienți tratați cu placebo, ca terapie



adăugată la terapia uzuală pentru astmul bronșic. Pacienții au fost înrolați dacă aveau vârsta  $\geq 12$  ani, astm bronșic și utilizau tratament de fond pentru astmul bronșic (cu excepția BADLA- beta - agonști cu durată lungă de acțiune). Utilizarea corticosteroizilor inhalatori la intrarea în studiu a fost înregistrată, dar nu cerută în studiu. Criteriul final principal al studiului SMART a fost numărul total de decese de cauză respiratorie și de evenimente care pun viața în pericol de cauză respiratorie.

Rezultatele studiului SMART: criteriu final principal

Grupul de pacienți	Număr de evenimente – criteriul final principal/număr de pacienți		Riscul relativ (interval de încredere 95%)
	salmeterol	placebo	
Toți pacienții	50/13176	36/13179	1,40 (0,91, 2,14)
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	23/6127	19/6138	1,21 (0,66, 2,23)
Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori	27/7049	17/7041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Pacienți afro-americani</b>	<b>20/2366</b>	<b>5/2319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

(Riscul trecut cu cifre îngroșate este semnificativ statistic la valori de 95%.)

Rezultatele studiului SMART în funcție de utilizarea steroizilor inhalatori la debutul studiului: criteriu final secundar

	Număr de evenimente – criteriul final principal/număr de pacienți		Riscul relativ (interval de încredere 95%)
	salmeterol	placebo	
<b>Decese de cauză respiratorie</b>			
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori	14/7049	6/7041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Număr total de decese determinate de astm bronșic și evenimente care pun viața în pericol determinate de astm bronșic</b>			
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	16/6127	13/6138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<b>Decese determinate de astm bronșic</b>			
Pacienți care utilizează steroizi inhalatori	4/6127	3/6138	1,35 (0,30, 6,04)
Pacienți care nu utilizează steroizi inhalatori	9/7049	0/7041	*

(\* = nu au putut fi calculate datorită lipsei evenimentelor (deceselor) în grupul placebo. Riscul trecut cu cifre îngroșate este statistic semnificativ la valori de 95%. Criteriile finale secundare prezentate în tabelul de mai sus au atins o diferență semnificativă statistic în întreaga populație.) Criteriile finale secundare reprezentate de numărul total de decese sau evenimente care pun viața în pericol, decesele de orice cauză sau spitalizarea de orice cauză nu au atins o diferență semnificativă statistic în întreaga populație.

#### Rata fluxului inspirator maxim prin dispozitivul Spiromax

S-a efectuat un studiu randomizat, în regim deschis, cu încrucișarea tratamentului, la copii și adolescenți cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani), adulți cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 ani), adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) (cu vârsta peste 55 ani) și voluntari sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 ani) pentru a evalua rata fluxului inspirator maxim (*peak inspiratory flow rate*, PIFR) și alți parametri inhalatori asociați, în urma inhalării dintr-un dispozitiv Spiromax (conținând placebo) comparativ cu inhalarea dintr-un dispozitiv inhalator cu pulbere uscată, multidoză, disponibil deja pe piață (conținând placebo). Impactul instruirii optime (adică inspirul forțat la inhalare) cu privire la tehnica de inhalare a pulberii uscate, asupra vitezei și volumului de inhalare a fost

evaluat la aceste grupuri de subiecți, împreună cu evaluarea diferențelor potențiale cu privire la debitul inhalării în funcție de dispozitivele utilizate.

Datele din studiu au indicat că indiferent de vârstă și severitatea bolii subiacente, copiii, adolescenții și adulții cu astm bronșic, precum și pacienții cu BPOC au fost în măsură să obțină rate ale fluxului inspirator prin dispozitivul Spiromax care au fost similare cu cele generate prin dispozitivul inhalator cu pulbere uscată, multidoză, disponibil pe piață. PIFR medie atinsă de pacienții cu astm bronșic sau BPOC, care au beneficiat de instruire optimă (adică inhalare forțată) a fost de peste 60 l/min, o rată a fluxului despre care se cunoaște faptul că ambele dispozitive studiate pot elibera cantități comparabile de medicament în plămâni.

Toți subiecții cu astm bronșic sau BPOC au atins valori ale PIFR mai mari de 60 l/min după instruirea optimă. Este importantă inhalarea forțată pentru a asigura administrarea optimă a dozei.

Este necesară o rată a fluxului mai mare de 60 l/min pentru eliberarea optimă a medicamentelor în plămâni prin inhalatorul Spiromax cu pulbere uscată, multidoză.

Pentru a asigura faptul că pacienții ating PIFR necesară pentru eliberarea dozei necesare, este necesar ca pacientul să fie instruit cu privire la utilizarea dispozitivului Spiromax, primind inclusiv instrucțiuni privind necesitatea inhalării forțate (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Aerivio Spiromax nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Aerivio Spiromax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele prezentate mai jos se referă la o doză mai mică din combinația cu doze fixe care conține aceste două substanțe active, doză și concentrație care nu sunt disponibile pentru Aerivio Spiromax. Studiile descrise au fost efectuate cu un medicament autorizat anterior, disponibil în trei concentrații diferite; studiile nu au fost efectuate cu Aerivio Spiromax.

Într-unul dintre studii, în care au fost incluși 158 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani care sufereau de astm bronșic simptomatic, tratamentul de asociere cu salmeterol/propionat de fluticazonă s-a dovedit la fel de eficace ca dublarea dozei de propionat de fluticazonă în ceea ce privește controlul simptomelor și funcția pulmonară. Acest studiu nu a fost conceput pentru a investiga efectul asupra exacerbărilor.

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni care a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n=257] tratați fie cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50/100, fie cu salmeterol 50 micrograme + propionat de fluticazonă 100 micrograme, ambele administrate de două ori pe zi, ambele brațe de tratament au înregistrat o creștere de 14% a debitului expirator maxim, precum și o îmbunătățire a scorului simptomatologiei și a celui privind utilizarea salbutamolului ca medicație de *salvare*. Nu au existat diferențe între cele două brațe de tratament. Nu au existat diferențe în ceea ce privește parametrii de siguranță între cele două brațe de tratament.

Un studiu randomizat, cu grupuri paralele, cu durata de 12 săptămâni care a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani [n=203] cu astm bronșic persistent și care prezentau simptomatologie sub tratament cu corticosteroizi inhalatori, a avut ca obiectiv principal siguranța. Copiii au primit tratament fie cu salmeterol/propionat de fluticazonă (50/100 micrograme), fie monoterapie cu propionat de fluticazonă (100 micrograme), de două ori pe zi. Doi copii tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă și 5 copii tratați cu propionat de fluticazonă s-au retras datorită agravării astmului bronșic. După 12 săptămâni, niciunul dintre copiii din fiecare braț de tratament nu au prezentat o rată anormal de scăzută a excreției urinare a cortizolului în 24 de ore. Nu au existat alte diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță între brațele de tratament.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Datele de farmacocinetică ale celor două componente vor fi prezentate separat.

### *Salmeterol*

Salmeterolul acționează local la nivel pulmonar, astfel încât concentrațiile plasmatice nu sunt un indicator al efectelor terapeutice. În plus, există date limitate privind farmacocinetica salmeterolului, datorită dificultăților tehnice de dozare a medicamentului în plasmă, ca urmare a concentrațiilor plasmatice mici la doze terapeutice (aproximativ 200 picograme/ml sau mai puțin) realizate după inhalarea dozei.

#### Propionat de fluticazonă

Biodisponibilitatea absolută a propionatului de fluticazonă după administrarea inhalatorie a unei singure doze la voluntarii sănătoși variază între aproximativ 5 și 11% din doza administrată în funcție de dispozitivul de inhalare utilizat. La pacienții cu astm bronșic sau BPOC s-a observat un grad mai mic de expunere sistemică în cazul administrării propionatului de fluticazonă pe cale inhalatorie.

#### Absorbție

Absorbția în circulația sistemică are loc în principal la nivel pulmonar și inițial este rapidă, iar apoi lentă. Restul dozei administrate inhalator poate fi înghițită, dar contribuie puțin la expunerea sistemică datorită hidrosolubilității mici și metabolizării înaintea intrării în circulația sistemică, cu biodisponibilitate orală mai mică de 1%. Expunerea sistemică crește liniar cu creșterea dozei administrate inhalator.

#### Distribuție

Distribuția propionatului de fluticazonă este caracterizată prin clearance plasmatic mare (1150 ml/minut), un volum mare de distribuție la starea de echilibru (aproximativ 300 l) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 8 ore. Legarea de proteinele plasmatice este în proporție de aproximativ 91%.

#### Metabolizare

Propionatul de fluticazonă este epurat rapid din circulația sistemică, în principal prin metabolizare de către enzima CYP3A4 a citocromului P450 într-un metabolit inactiv, acid carboxilic.

În materiile fecale au fost găsiți și alți metaboliți care nu au fost identificați.

#### Eliminare

Clearance-ul renal al propionatului de fluticazonă este nesemnificativ. Mai puțin de 5% din doză se excretă în urină, sub formă de metaboliți. Cea mai mare parte din doză este excretată prin materiile fecale sub formă de metaboliți și medicament nemetabolizat.

#### Copii și adolescenți

Aerivio Spiromax nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Aerivio Spiromax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele prezentate mai jos se referă la o doză mai mică din combinația cu doze fixe care conține aceste două substanțe active, doză și concentrație care nu sunt disponibile pentru Aerivio Spiromax.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale care a utilizat date ce provin din 9 studii clinice controlate, care au inclus 350 de pacienți cu astm bronșic, cu vârsta cuprinsă între 4 și 77 ani (174 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani) s-a constatat o expunere sistemică mai mare la propionatul de fluticazonă în urma tratamentului cu salmeterol/propionat de fluticazonă pulbere de inhalat 50/100 comparativ cu propionat de fluticazonă pulbere de inhalat 100.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Singurele probleme legate de siguranța administrării la om rezultate din studiile efectuate la animale cu salmeterol și propionat de fluticazonă administrate separat, au fost efectele asociate unei exacerbari a activității farmacologice ale fiecăreia dintre componente.

În studii de toxicitate asupra funcției de reproducere, s-a demonstrat că glucocorticosteroizii pot să determine malformații (palatoschizis, malformații la nivel osos). Cu toate acestea, rezultatele studiilor experimentale efectuate la animal nu par a fi relevante pentru om căruia i se administrează tratament în dozele recomandate. Studiile efectuate la animal cu salmeterol au demonstrat toxicitate embriofetală numai la doze foarte mari. La șobolan, după administrare concomitentă de salmeterol și propionat de fluticazonă în doze asociate cu

aparitia anomaliilor, a fost demonstrată o incidență crescută a transpoziției arterei ombilicale și osificării incomplete a osului occipital.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După deschiderea ambalajului protector: 3 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra capacul aplicatorului bucal închis după îndepărtarea ambalajului protector.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Inhalatorul este de culoare albă cu un aplicator bucal cu capac semi-transparent de culoare galbenă.

Inhalatorul este fabricat din acrilonitril butadien stiren (ABS), polietilenă tereftalată (PET) și polipropilenă (PP). Fiecare inhalator conține 60 de doze și este închis într-un ambalaj protector.

Mărimi de ambalaj de 1 sau 3 inhalatoare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 August 2016

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat



Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aerivio Spiromax 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat salmeterol/propionat de fluticazonă

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză măsurată conține salmeterol 50 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 500 micrograme.

Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține salmeterol 45 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 465 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere de inhalat

1 inhalator conținând 60 doze.

3 inhalatoare conținând 60 doze.

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul cu atenție înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.

**Panou frontal:** A nu se utiliza la copii și adolescenți.

**Panou lateral:** A se utiliza doar la adulți în vârstă de 18 ani și mai mult. A nu se utiliza la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 3 luni de la scoaterea din ambalajul protector.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra capacul aplicatorului bucal închis după îndepărtarea ambalajului protector.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**Teva B.V.,  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem,  
Olanda**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**EU/1/16/1122/001  
EU/1/16/1122/002**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FOLIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Aerivio Spiromax 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat

salmeterol/propionat de fluticazonă

Administrare prin inhalare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Conține 1 inhalator

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se păstra capacul aplicatorului bucal închis și a se utiliza în termen de 6 luni de la scoaterea din ambalajul protector.

Teva B.V.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
INHALATOR**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Aerivio Spiromax 50 micrograme/500 micrograme  
Pulbere de inhalat

salmeterol/propionat de fluticazonă

Administrare prin inhalare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

60 doze

**6. ALTE INFORMAȚII**

Numai pentru adulți.

Conține lactoză.

**Start**

Teva B.V.

**B. PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat



## Prospect: Informații pentru pacient

### Aerivio Spiromax 50 micrograme/500 micrograme pulbere de inhalat salmeterol/propionat de fluticazonă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Aerivio Spiromax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Aerivio Spiromax
3. Cum să utilizați Aerivio Spiromax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aerivio Spiromax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Aerivio Spiromax și pentru ce se utilizează

Aerivio Spiromax conține două medicamente, salmeterol și propionat de fluticazonă:

- Salmeterolul este un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune. Bronhodilatatoarele ajută la menținerea deschisă a căilor aeriene din plămâni. Acest lucru facilitează pătrunderea și ieșirea mai ușoară a aerului din plămâni. Efectul durează cel puțin 12 ore.
- Propionatul de fluticazonă este un corticosteroid care reduce inflamația și iritația la nivelul plămânilor.

Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament pentru tratamentul uneia dintre următoarele afecțiuni:

- Astmul bronșic sever, pentru a preveni atacurile de lipsă de aer și respirație șuierătoare, sau
- Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), pentru a reduce numărul cazurilor de acutizare a simptomelor.

Trebuie să utilizați Aerivio Spiromax în fiecare zi, așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Astfel veți fi siguri că funcționează corespunzător în ceea ce privește controlul asupra astmului bronșic sau BPOC.

**Aerivio Spiromax ajută la prevenirea apariției senzației de lipsă de aer sau în prevenirea apariției respirației șuierătoare. Cu toate acestea, Aerivio Spiromax nu ajută în cazul lipsei acute de aer sau wheezing-ului deja prezente. În acest caz, trebuie să utilizați un inhalator „de salvare” cu acțiune rapidă („de urgență”), cum este salbutamolul. Trebuie să aveți întotdeauna la dumneavoastră inhalatorul „de urgență” cu acțiune rapidă.**

**Aerivio Spiromax trebuie utilizat numai pentru a trata astmul sever la adulți cu vârsta de 18 ani și peste și la adulți cu BPOC.**

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Aerivio Spiromax

### Nu utilizați Aerivio Spiromax:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la salmeterol, propionat de fluticazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Aerivio Spiromax, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți:

- Boli de inimă, inclusiv bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- Glandă tiroidă cu activitate crescută
- Tensiune arterială crescută
- Diabet zaharat (Aerivio Spiromax poate să vă crească cantitatea de zahăr din sânge)
- Valoare scăzută a potasiului în sânge
- În cazul în care aveți sau ați avut tuberculoză pulmonară (TBC) sau aveți alte infecții la nivelul plămânilor.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau alte tulburări de vedere.

### Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Aerivio Spiromax împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente utilizate pentru tratarea astmului bronșic sau orice alte medicamente eliberate fără prescripție medicală. Utilizarea Aerivio Spiromax cu alte medicamente poate să nu fie adecvată.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați unul dintre următoarele medicamente, înainte de a începe să luați Aerivio Spiromax:

- Beta blocante (cum sunt atenolol, propranolol și sotalol). Beta blocantele sunt cel mai frecvent utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau a altor afecțiuni ale inimii, cum este angina pectorală.
- Medicamente utilizate pentru a trata infecțiile (cum sunt ritonavir, ketoconazol, itraconazol și eritromicină). Unele dintre aceste medicamente pot să crească cantitatea de salmeterol sau propionat de fluticazonă din corpul dumneavoastră. Astfel poate să crească riscul de apariție a reacțiilor adverse, incluzând bătăi neregulate ale inimii sau pot înrăutăți reacțiile adverse.
- Corticosteroizi (pe cale orală sau injectabilă). Dacă ați fost tratat recent cu corticosteroizi, există un risc crescut ca aceste medicamente să vă afecteze glanda suprarenală.
- Diuretice, cunoscute și drept „comprimate pentru eliminarea apei”, utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute.
- Alte bronhodilatatoare (cum este salbutamol).
- Derivați xantینici, cum sunt aminofilina și teofilina. Acestea sunt deseori folosiți în tratamentul astmului bronșic.

Anumite medicamente pot să amplifice efectele medicamentului Aerivio Spiromax și este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape în cazul în care utilizați aceste medicamente (inclusiv unele medicamente anti-HIV: ritonavir, cobicistat).

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă acest medicament poate trece în laptele matern. Dacă alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Aerivio Spiromax să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Aerivio Spiromax conține lactoză**

Lactoza este un tip de zahăr care se găsește în lapte. Lactoza poate conține cantități mici de proteine din lapte, care pot provoca reacții alergice. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță sau alergii la lactoză, unele categorii de glucide sau lapte, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament

### **3. Cum să utilizați Aerivio Spiromax**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Utilizați Aerivio Spiromax în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă sfătuiește să întrerupeți tratamentul. Nu depășiți doza recomandată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Nu întrerupeți administrarea Aerivio Spiromax și nu reduceți doza de Aerivio Spiromax fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Aerivio Spiromax trebuie inhalat în plămâni prin cavitatea bucală.

Doza recomandată este:

#### **Astm sever la adulți cu vârsta de 18 ani și peste**

O inhalare de două ori pe zi

#### **Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)**

O inhalare de două ori pe zi

Dacă utilizați Aerivio Spiromax pentru tratamentul astmului bronșic, medicul dumneavoastră va dori să vă monitorizeze starea clinică regulat.

Medicul dumneavoastră vă va ajuta să controlați simptomele de astm bronșic și vă va ajusta doza de acest medicament până la cea mai mică doză care controlează simptomele de astm bronșic. Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți nevoie de o doză mai mică decât cea disponibilă cu Aerivio Spiromax, medicul dumneavoastră v-ar putea prescrie un inhalator alternativ care să conțină aceleași substanțe active ca și Aerivio Spiromax, însă cu o doză mai mică de corticosteroizi. Cu toate acestea, nu modificați numărul de inhalatii pe care vi le-a prescris medicul dumneavoastră, fără să discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră.

**Dacă astmul bronșic sau respirația dumneavoastră se agravează, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.** Este posibil să simțiți că respirați mai zgomotos, mai dificil sau aveți nevoie să utilizați mai des medicamente de ameliorare a simptomelor, cu acțiune rapidă, este posibil ca afecțiunea dumneavoastră să se înrăutățească și ca boala dumneavoastră să devină gravă. În aceste cazuri, trebuie să continuați utilizarea Aerivio Spiromax, dar nu trebuie să creșteți numărul de pufuri inhalate. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece ați putea avea nevoie de tratament suplimentar.

### **Instrucțiuni de utilizare**

#### **Instruire**

**Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă vor sfătui cu privire la utilizarea corectă a dispozitivului pentru inhalare, inclusiv cu privire la administrarea eficace a unei doze. Această instruire este importantă pentru a asigura faptul că primiți doza care vă este necesară. Dacă nu ați primit această instruire, vă rugăm să cereți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau**

**farmacistului să vă arate cum să utilizați în mod adecvat inhalatorul, înainte de a-l utiliza pentru prima dată.**

De asemenea, medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul trebuie să verifice periodic modul în care utilizați dispozitivul Spiromax, pentru a se asigura că utilizați corespunzător dispozitivul și conform prescripției. Dacă nu utilizați corespunzător Aerivio Spiromax și/sau nu inspirați **forțat**, aceasta poate însemna că medicația nu ajunge în cantitate suficientă în plămâni. Dacă medicația nu ajunge în cantitate suficientă în plămâni, aceasta nu vă va ajuta așa cum ar trebui la ameliorarea astmului bronșic sau BPOC.

### **Pregătirea Aerivio Spiromax**

Înainte de utilizarea unui inhalator Aerivio Spiromax **pentru prima dată**, trebuie să-l pregătiți pentru utilizare astfel:

- Verificați indicatorul de doze pentru a vedea dacă sunt 60 de inhalatii în inhalator.
- Notați data la care ați deschis folia protectoare pe eticheta de pe inhalator.
- Nu este nevoie să agitați inhalatorul înainte de a-l utiliza.

### **Cum se administrează o doză**

1. **Țineți inhalatorul** cu capacul aplicatorului bucal semi-transparent, de culoare galbenă, în jos. Nu este necesar să agitați inhalatorul.



2. Deschideți capacul aplicatorului bucal apăsându-l până când se aude tare un clic. Inhalatorul dumneavoastră este acum gata de utilizare.



3. Expirați ușor (în măsura în care este confortabil). Nu expirați prin inhalator.
4. Poziționați aplicatorul bucal între dinți. Nu mușcați aplicatorul bucal. Strângeți buzele în jurul aplicatorului bucal. Aveți grijă să nu blocați orificiile de aerisire. Inspirați pe gură cât de profund și forțat puteți. Rețineți că este important să inspirați **fortat**.



5. Țineți-vă respirația timp de 10 secunde sau cât timp este confortabil pentru dumneavoastră.
6. Scoateți inhalatorul din gură. Puteți simți un gust atunci când efectuați inhalația.

7. **Apoi expirați ușor** (nu expirați prin inhalator). **Închideți capacul aplicatorului bucal.**



După aceea, clătiți gura cu apă și scuipați conținutul și/sau spălați-vă pe dinți. Acest lucru vă poate ajuta să nu faceți candidoză la nivelul gurii și/sau să nu răgușiți.

Nu încercați să demontați inhalatorul, să îndepărtați sau să răsuciți capacul aplicatorului bucal. Capacul aplicatorului bucal este atașat de inhalator și nu trebuie scos. Nu utilizați inhalatorul dacă este deteriorat sau dacă aplicatorul bucal nu este atașat de inhalator. Nu deschideți și nu închideți capacul aplicatorului bucal decât atunci când sunteți pe cale să utilizați inhalatorul.

Dacă deschideți și închideți aplicatorul bucal fără să administrați doza, aceasta va fi păstrată în siguranță în inhalator, pregătită pentru administrarea următoarei doze. Este imposibilă administrarea accidentală de medicament în plus sau a unei doze duble la o singură inhalație.

Țineți aplicatorul bucal închis în permanență, cu excepția cazului în care urmează să utilizați inhalatorul.

#### **Curățarea inhalatorului**

Păstrați inhalatorul uscat și curat.

Dacă este necesar, puteți șterge aplicatorul bucal al inhalatorului după utilizare folosind o cârpă uscată sau un șervețel.

#### **Când se începe utilizarea unui nou Aerivio Spiromax**

- Indicatorul de doze de pe spatele dispozitivului vă arată câte doze (inhalații) au mai rămas în inhalator, începând cu 60 de inhalații atunci când este plin.



- Indicatorul de doze arată numărul de inhalații rămase, utilizând numai numere pare.
- Pentru inhalațiile sub 20, la „8”, „6”, „4”, „2”, numerele sunt afișate cu roșu pe un fundal alb. Când numerele din fereastră devin roșii, trebuie să consultați medicul și să obțineți un nou inhalator.

Notă:

- Aplicatorul bucal va face clic chiar dacă inhalatorul este gol. Dacă deschideți și închideți aplicatorul bucal fără să administrați doza, indicatorul de doze va înregistra aceasta la numărul de doze.

### **Dacă utilizați mai mult Aerivio Spiromax decât trebuie**

Este foarte important să utilizați inhalatorul conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră. Dacă ați utilizat accidental o doză mai mare decât cea recomandată, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Puteți simți că inima dumneavoastră bate mai repede decât în mod normal și puteți simți tremurături. Puteți, de asemenea, amețeli, dureri de cap, slăbiciune musculară și dureri articulare.

Dacă ați utilizat timp îndelungat doze de Aerivio Spiromax mai mari decât cele recomandate, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Aceasta deoarece doze foarte mari de Aerivio Spiromax pot determina o scădere a secreției de hormoni steroizi de către glandele corticosuprenale.

### **Dacă uitați să utilizați Aerivio Spiromax**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare la ora obișnuită.

### **Dacă încetați să utilizați Aerivio Spiromax**

Este foarte important să utilizați Aerivio Spiromax în fiecare zi conform instrucțiunilor. **Continuați să îl utilizați până când medicul dumneavoastră vă sfătuiește să întrerupeți tratamentul. Nu întrerupeți utilizarea sau nu reduceți brusc doza de Aerivio Spiromax.** Acest lucru vă poate agrava simptomele respiratorii.

În plus, dacă opriți brusc administrarea Aerivio Spiromax sau reduceți doza de Aerivio Spiromax recomandată, puteți avea probleme (foarte rar) cu glanda suprarenală (insuficiență suprarenală) care uneori provoacă reacții adverse. Aceste reacții adverse pot include:

- Dureri de stomac
- Oboseală și lipsa poftei de mâncare, senzație de rău
- Slăbiciune și diaree
- Scădere în greutate
- Dureri de cap sau somnolență
- Valori scăzute ale zahărului în sânge
- Tensiune arterială scăzută și convulsii (crize)

Atunci când corpul dumneavoastră este supus unor condiții de stres, cum sunt febră, traumă (ca de exemplu un accident sau o vătămare), infecție sau intervenție chirurgicală, insuficiența suprarenală se poate înrăutăți și puteți avea oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Pentru prevenirea apariției acestor simptome, medicul dumneavoastră vă poate prescrie tratament suplimentar cu corticosteroizi sub formă de comprimat (cum este prednisolonul).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Pentru a preveni apariția reacțiilor adverse, medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că

utilizați cea mai mică doză din această combinație de medicamente pentru controlul astmului bronșic sau al BPOC.

**Reacții alergice: puteți simți că respirația dumneavoastră se înrăutățește brusc imediat după utilizarea Aerivio Spiromax.** Puteți avea respirație foarte zgomotoasă și să apară tuse sau puteți avea senzație de scurtare a respirației. Puteți, de asemenea, prezenta mâncărime și edem (de obicei la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului) sau puteți simți brusc că inima dumneavoastră bate brusc foarte repede sau vă simțiți slăbit sau amețit (aceasta poate duce la leșin sau pierderea conștienței). **Dacă manifestați oricare dintre aceste simptome sau dacă acestea apar imediat după ce folosiți Aerivio Spiromax, încetați să utilizați Aerivio Spiromax și spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Reacțiile adverse alergice la Aerivio Spiromax sunt mai puțin frecvente (acestea pot afecta până la 1 din 100 persoane).

Alte reacții adverse sunt prezentate mai jos:

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Dureri de cap - această reacție adversă se reduce dacă tratamentul este continuat.
- Un număr crescut de răceli a fost raportat la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Candidoză (papule galben-crem, dureroase) la nivelul gurii și faringelui. De asemenea, durere la nivelul limbii, răgușeală și iritația gâtului. Clătirea gurii cu apă și scuiparea conținutului și/sau periajul dinților după administrarea fiecărei doze de medicament pot fi utile. Medicul dumneavoastră s-ar putea să vă poată prescrie tratament suplimentar cu medicamente antifungice pentru tratamentul candidozei.
- Articulații dureroase, umflate și dureri musculare.
- Crampe musculare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC):

- Pneumonie și bronșită (infecții pulmonare). Spuneți medicului dacă aveți oricare dintre următoarele simptome când vă administrați Aerivio Spiromax, deoarece acestea pot fi simptome ale unei infecții pulmonare: febră sau frisoane; creștere a cantității de spută, schimbare în culoarea sputei; agravarea tusei sau înrăutățirea dificultăților de respirație.
- Vânătași și fracturi.
- Inflamarea sinusurilor (sinuzită, o senzație de tensiune sau de plin la nivelul nasului, obrajilor și în spatele ochilor, uneori însoțită de o durere pulsatilă).
- O scădere a valorilor potasiului în sânge (puteți avea bătăi neregulate ale inimii, slăbiciune musculară, crampe).

**Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Creșterea cantității de zahăr (glucoză) din sânge (hiperglicemie). Dacă aveți diabet zaharat, s-ar putea să fie necesar să vă verificați mai des glicemia și să fie necesară ajustarea tratamentului antidiabetic.
- Cataractă (opacifierea cristalinului).
- Bătăi foarte rapide ale inimii (tahicardie).
- Senzație de tremurături (tremor) și bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații) - acestea sunt în general ușoare și se reduc dacă tratamentul este continuat.
- Durere în piept.
- Senzație de îngrijorare (această reacție adversă apare în principal la copii când li se prescrie această combinație de medicamente, dar cu o concentrație mai scăzută).
- Tulburări de somn.
- Erupții alergice trecătoare pe piele.

**Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- **Dificultate în respirație sau respirație șuierătoare care se agravează imediat după ce folosiți Aerivio Spiromax.** Dacă se întâmplă acest lucru, **opriți administrarea Aerivio Spiromax.** Utilizați inhalatorul „ameliorator” cu acțiune rapidă pentru a vă ajuta să respirați și **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**



- Aerivio Spiromax poate afecta secreția normală de hormoni steroizi de către corpul dumneavoastră, în special dacă utilizați doze mari, timp îndelungat. Aceste reacții adverse includ:
  - Încetinirea creșterii la copii și adolescenți
  - Subțierea oaselor
  - Glaucom
  - Creșterea în greutate
  - Rotunjirea feței (în formă de lună plină) (sindrom Cushing)

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic pentru apariția oricăreia dintre aceste reacții adverse și pentru a se asigura că utilizați doza cea mai mică din această combinație de medicamente care vă controlează simptomele de astm bronșic.

- Modificări comportamentale, cum sunt hiperactivitatea și iritabilitatea (aceste reacții adverse apar în principal la copii când li se prescrie această combinație de medicamente, dar cu o concentrație mai scăzută).
- Bătăi inegale sau neregulate ale inimii sau extrasistole (aritmii). Spuneți medicului dumneavoastră, dar nu întrerupeți utilizarea Aerivio Spiromax decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.
- O infecție fungică la nivelul esofagului (tubul prin care trec alimentele), care poate determina dificultăți la înghițire.

#### **Cu frecvență necunoscută, dar pot apărea, de asemenea:**

- Depresie sau agresivitate (aceste reacții adverse apar în principal la copii când li se prescrie această combinație de medicamente, dar cu o concentrație mai scăzută).
- Vedere încețoșată.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Aerivio Spiromax**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta inhalatorului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. **A se păstra capacul aplicatorului bucal închis după îndepărtarea ambalajului protector.**
- **A se utiliza în termen de 3 luni după scoaterea din ambalajul protector.** Folosiți eticheta de pe inhalator pentru a nota data deschiderii foliei protectoare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Aerivio Spiromax**

- Substanțele active sunt salmeterol și propionat de fluticazonă. Fiecare doză măsurată conține salmeterol 50 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 500 micrograme. Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține salmeterol 45 micrograme (sub formă de xinafoat de salmeterol) și propionat de fluticazonă 465 micrograme.
- Cealaltă componentă este lactoza monohidrat (vezi pct. 2 la „Aerivio Spiromax conține lactoză”).

#### **Cum arată Aerivio Spiromax și conținutul ambalajului**

Aerivio Spiromax este o pulbere de inhalat.

Fiecare inhalator Aerivio Spiromax conține 60 de inhalări și are un corp de culoare albă cu un aplicator bucal cu capac semi-transparent, de culoare galbenă.

Ambalaje cu 1 și 3 inhalatoare. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda

#### **Fabricanți**

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

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

(Numai pentru Polonia) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

#### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +353 51 321 740

#### **Deutschland**

Teva GmbH

Tel: +49 731 402 08

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 800 0228 400

#### **Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

#### **Norge**

Teva Norway AS

Tlf: +47 6677 55 90

#### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

#### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH

Tel: +43 1 97007 0

#### **España**

#### **Polska**

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

**France**  
**Teva Santé**  
**Tél: +33 1 55 91 7800**

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

**Ireland**  
**Teva Pharmaceuticals Ireland**  
**Tel: +353 51 321 740**

**Ísland**  
**Vistor**  
**Simi: +354 535 7000**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.