

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov prašek za inhaliranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerjen odmerek vsebuje 50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

En dostavljeni odmerek (odmerek iz ustnika) vsebuje 45 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 465 mikrogramov flutikazonipropionata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En odmerek vsebuje približno 10 miligramov laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje

bel prašek

Bel inhalator s polprozornim rumenim pokrovčkom ustnika.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aerivio Spiromax je indicirano samo pri odraslih, starih 18 let in več.

#### Astma

Zdravilo Aerivio Spiromax je indicirano za redno zdravljenje bolnikov s hudo astmo, pri katerih je primerna uporaba kombiniranega zdravila (inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ ):

- bolniki, pri katerih simptomi niso pod ustreznim nadzorom s kombiniranim zdravilom, ki vsebuje kortikosteroid manjše jakosti
- ali
- bolniki, pri katerih so simptomi nadzorovani z velikim odmerkom inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ .

#### Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Zdravilo Aerivio Spiromax je indicirano za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB s  $FEV_1$  < 60 % predvidene normalne vrednosti (pred bronhodilatatorjem) in anamnezo ponavljajočih se poslabšanj, ki imajo izrazite simptome kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Aerivio Spiromax je indicirano samo pri odraslih, starih 18 let ali več.

Zdravilo Aerivio Spiromax ni indicirano za uporabo pri otrocih, starih 12 let in manj, ali mladostnikih, starih, od 13 do 17 let.

#### Odmerjanje

### Pot uporabe: za inhaliranje

Bolnikom je treba pojasniti, da morajo za najboljši učinek zdravilo Aerivio Spiromax uporabljati vsak dan, tudi kadar nimajo simptomov.

Bolniki morajo biti pod rednim zdravniškim nadzorom, da bo tako jakost inhalatorja s salmeterolom/flutikazonpropionatom, ki ga uporabljajo, ostala optimalna ves čas zdravljenja.

**Odmerek je treba postopno titrirati do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkovit nadzor simptomov bolezni.** Zdravilo Aerivio Spiromax na trgu ni na voljo v jakosti, manjši od 50/500 mikrogramov. Če je treba odmerek zmanjšati na manjšo jakost, ki je z zdravilom Aerivio Spiromax ni mogoče zagotoviti, ga je treba zamenjati za drugo zdravilo s fiksno kombinacijo odmerka salmeterola in flutikazonpropionata, ki vsebuje manjši odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

Bolnikom je treba dati jakost inhalatorja s salmeterolom/flutikazonpropionatom, ki vsebuje ustrezen odmerek flutikazonpropionata glede na resnost njihove bolezni. Zdravilo Aerivio Spiromax je primerno le za uporabo pri zdravljenju bolnikov s hudo astmo. Če posamezni bolnik potrebuje odmerke zunaj priporočene sheme, mu je treba predpisati ustrezne odmerke agonista  $\beta_2$  in/ali kortikosteroida.

### *Priporočeni odmerki:*

#### *Astma*

Odrasli, stari 18 let in več

Ena inhalacija 50 mikrogramov salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

Ko je astma pod nadzorom, je treba zdravljenje oceniti in razmisliti o prehodu na alternativno fiksno kombinacijo odmerka salmeterola in flutikazonpropionata, ki vsebuje manjše odmerke inhalacijskega kortikosteroida, na koncu pa samo na inhalacijski kortikosteroid. Pri bolnikih, ki so prešli na zdravljenje z manjšimi odmerki, so pomembni redni pregledi.

V primeru odsotnosti enega ali dveh kriterijev za ocenitev stopnje bolezni očitna korist pri začetnem vzdrževalnem zdravljenju, v primerjavi z uporabo inhalacijskega flutikazonpropionata samega, ni bila dokazana. Pri večini bolnikov inhalacijski kortikosteroidi na splošno ostajajo zdravila prvega izbora.

Zdravilo Aerivio Spiromax je le za zdravljenje bolnikov s hudo astmo. Ne sme se ga uporabljati za zdravljenje bolnikov z blago ali zmerno astmo ali za uvedbo zdravljenja pri bolnikih s hudo astmo, razen če je bilo predhodno ugotovljeno, da je tako velik odmerek kortikosteroida skupaj z dolgodelujočim agonistom  $\beta_2$  potreben.

Zdravilo Aerivio Spiromax ni primerno za zdravljenje astme, če je fiksna kombinacija odmerka salmeterola in flutikazonpropionata potrebna prvič. Bolniki naj zdravljenje začnejo s fiksno kombinacijo odmerka, ki vsebuje manjši odmerek sestavine kortikosteroida, nato pa se odmerek kortikosteroida povečuje, dokler ni dosežen nadzor nad astmo. Ko je dosežen nadzor nad astmo, je treba bolnike redno pregledovati in zmanjševati odmerek inhalacijskega kortikosteroida, kot je ustrezno za ohranjanje nadzora nad boleznijo.

Pri bolnikih s hudo astmo je pred uvedbo katere koli fiksne kombinacije odmerka priporočljivo določiti ustrezní odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Aerivio Spiromax ni priporočljiva pri otrocih, starih 12 let in manj, ali mladostnikih, starih, od 13 do 17 let. Varnost in učinkovitost zdravila Aerivio Spiromax pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

## **KOPB**

Ena inhalacija 50 mikrogramov salmeterola in 500 mikrogramov flutikazonpropionata dvakrat na dan.

## **Posebne skupine bolnikov**

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Podatkov o uporabi zdravila Aerivio Spiromax pri bolnikih z okvaro jeter ni.

## **Način uporabe/navodila za uporabo**

Pripomoček Spiromax je inhalator, ki se aktivira pri vdihu in uporablja vdišni tok, kar pomeni, da se zdravilni učinkovini v dihala vneseta ob bolnikovem vdihu skozi ustnik. Bolniki s hudo astmo in KOPB so s silovitim vdihom skozi pripomoček Spiromax dosegli ustrezno hitrost vdišnega toka, kar je omogočilo dostavo potrebnega terapevtskega odmerka v pljuča (glejte tudi poglavje 5.1, zadnjih pet odstavkov).

## **Zahtevano usposabljanje**

Zdravilo Aerivio Spiromax je treba za učinkovito zdravljenje uporabljati pravilno. Bolniku je zato treba svetovati, da natančno prebere navodilo za uporabo zdravila in upošteva navedena navodila za uporabo inhalatorja. Vse bolnike mora o uporabi inhalatorja Spiromax za zdravilo Aerivio podučiti zdravstveni delavec. S tem se zagotovi, da razumejo, kako je treba inhalator pravilno uporabljati, in silovito vdihniti, da zagotovijo potrebni odmerek. Za zagotovitev optimalnega odmerjanja je pomembno, da se vdihne silovito.

Zdravilo Aerivio Spiromax se uporablja v treh preprostih korakih: odprite, vdihnite in zaprite, kot je opisano spodaj.

**Odprite:** Držite inhalator Spiromax pokonci, tako da je ustnik spodaj, in pokrovček ustnika odprite tako, da ga preganete navzdol, dokler ni povsem odprt in se zasliši klik.

**Vdihnite:** Nežno izdihnite (dokler to še ne predstavlja težave). Ne dihaite skozi inhalator. Namestite ustnik med zobe in okoli njega stisnite ustnice, ne da bi v ustnik inhalatorja ugriznili. Skozi ustnik **silovito** in globoko vdihnite. Pripomoček Spiromax odstranite iz ust in zadržite dih 10 sekund ali dokler lahko brez težav.

**Zaprite:** Rahlo izdihnite in zaprite pokrovček ustnika.

Med pripravo koraka "Vdihnite" naj bolnik ne zamaši zračnikov in naj ne izdihne skozi pripomoček Spiromax. Stresanje inhalatorja pred uporabo ni potrebno.

Bolnikom je treba svetovati tudi, naj si po inhaliranju usta izplaknejo z vodo, ki naj jo nato izpljunejo, in/ali oščetkajo zobe (glejte poglavje 4.4)

Bolniki bodo med uporabo zdravila Aerivio Spiromax v ustih občutili okus zaradi pomožne snovi laktoze.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Astma**

Zdravilo Aerivio Spiromax je namenjeno le za zdravljenje bolnikov s hudo astmo. Ne sme se ga uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov astme, za katere je treba uporabiti hitro- in kratkodelujoči bronhodilatator. Bolnikom naročite, naj imajo vedno pri sebi svoj inhalator, ki ga uporabljajo za olajšanje akutnega napada astme.

V obdobju poslabšanja astme in pri močnem ali akutnem poslabšanju astme se zdravljenja z zdravilom Aerivio Spiromax ne sme uvesti.

Med zdravljenjem z zdravilom Aerivio Spiromax se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki ali poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj z zdravljenjem nadaljujejo, vendar naj se posvetujejo z zdravnikom, če simptomi astme niso pod nadzorom ali če se po uvedbi zdravila Aerivio Spiromax poslabšajo.

Če bolnikova uporaba zdravil za olajšanje (kratkodelujočih bronhodilatatorjev) narašča, to kaže na slabšanje nadzorovanosti bolezni in bolnikovo stanje mora zdravnik znova oceniti.

Nenadno in napredujoče poslabšanje nadzorovanosti astme je lahko smrtno nevarno in bolnik mora nujno opraviti pregled pri zdravniku. Razmisliti je treba o povečanju terapije s kortikosteroidom.

Ko so simptomi astme pod nadzorom, je možno razmisliti o postopnem zmanjšanju odmerka inhalacijskega kortikosteroida, za kar je potreben prehod na drugo fiksno kombinacijo odmerka salmeterola in flutikazonpropionata, ki vsebuje manjši odmerek inhalacijskega kortikosteroida. Pri bolnikih, ki so prešli na blažje zdravljenje, so pomembni redni pregledi. Uporabiti je treba najmanjši odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

#### KOPB

Za bolnike s KOPB, pri katerih se pojavi poslabšanje, je običajno indicirano zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi, zato je treba bolniku naročiti, naj ob poslabšanju simptomov pri uporabi zdravila Aerivio Spiromax poiščejo zdravniško pomoč.

#### Opustitev zdravljenja

Zdravljenja z zdravilom Aerivio Spiromax pri bolnikih z astmo se ne sme prekiniti nenadoma, ker obstaja nevarnost za poslabšanje. Zdravljenje je treba zmanjševati pod zdravniškim nadzorom. Tudi pri bolnikih s KOPB je opustitev zdravljenja lahko povezana s simptomatsko dekompenzacijo in mora zato potekati pod zdravniškim nadzorom.

#### Previdnost pri posebnih boleznih

Zdravilo Aerivio Spiromax je treba uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter pri glivičnih, virusnih ali drugih okužbah dihal. Če je indicirano, je treba takoj uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri velikih terapevtskih odmerkih lahko zdravilo Aerivio Spiromax redko povzroči aritmije srca, npr. supraventrikularno tahikardijo, ekstrasistole in atrijsko fibrilacijo in blago prehodno znižanje kalija v serumu. Zdravilo Aerivio Spiromax je treba zato uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo hude kardiovaskularne bolezni ali motnje srčnega ritma in pri bolnikih s sladkorno boleznijo, tirotoksikozo, nezdravljeno hipokaliemijo ali predispozicijo za nizke vrednosti serumskega kalija. Zelo redko so poročali o zvišanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8), kar je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila bolnikom, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen.

#### Paradoksni bronhospazem

Pojavi se lahko paradoksni bronhospazem, ki se kaže kot takojšnje povečanje piskajočega dihanja in zasoplosti po uporabi odmerka. Paradoksni bronhospazem se odziva na hitro delujoči bronhodilatator in ga je treba zdraviti takoj. Uporabo zdravila Aerivio Spiromax je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

#### Agonisti adrenoreceptorjev beta 2

Poročali so o farmakoloških učinkih zdravljenja z agonisti  $\beta_2$ , kot so tremor, palpitacije in glavobol, ki so bili običajno prehodni in so se pri rednem zdravljenju ublažili.

### Sistemiški učinki

Sistemiški učinki se lahko pojavijo pri zdravljenju s katerim koli inhalacijskim kortikosteroidom, zlasti v primeru velikih odmerkov, predpisanih za daljše obdobje. Verjetnost, da se bodo ti učinki pojavili, je veliko manjša kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemiški učinki vključujejo Cushingov sindrom, cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakto in glavkom, redkeje pa vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih) (glejte spodnje podpoglavje Pediatrična populacija za informacije o sistemskih učinkih inhalacijskih kortikosteroidov pri otrocih in mladostnikih). **Zato je pomembno, da so bolniki pod rednim zdravniškim nadzorom in da se odmerek inhalacijskega kortikosteroida zmanjša do najmanjšega odmerka, ki še zagotavlja učinkov nadzor astme.**

### Motnje vida

Pri sistemiški in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna hiororetinopatija, o katerih so poročali po sistemiški in topični uporabi kortikosteroidov.

### Delovanje nadledvičnih žlez

Dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov lahko zavre delovanje nadledvičnih žlez in povzroči akutno adrenalno krizo. Zelo redki primeri zavrtga delovanja nadledvičnih žlez in akutne adrenalne krize so opisani tudi z odmerki flutikazonipropionata od 500 do manj kot 1.000 mikrogramov. Med okoliščinami, ki lahko sprožijo akutno adrenalno krizo, so poškodbe, kirurški posegi, okužbe in vsako hitro zmanjšanje odmerka. Simptomi, ki se pojavijo, so praviloma nedoločni; med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, izguba telesne mase, utrujenost, glavobol, navzea, bruhanje, hipotenzija, zmanjšana stopnja zavesti, hipoglikemija in konvulzije. Med obdobji stresa ali ob načrtovanem kirurškem posegu je treba razmisliti o dodatni zaščiti s sistemskimi kortikosteroidi.

Koristni učinki vdihanega flutikazonpropionata bi morali minimizirati potrebo po peroralnih steroidih, toda bolnike, ki preidejo s peroralnih steroidov, lahko še dolgo ogroža zmanjšanje adrenalne rezerve. Zato je treba te bolnike obravnavati s posebno pozornostjo in redno spremljati adrenokortikalno delovanje. Ogroženi so lahko tudi bolniki, ki so v preteklosti potrebovali velike odmerke nujnega zdravljenja s kortikosteroidi. V nujnih primerih in v elektivnih okoliščinah, v katerih je verjeten stres, je vedno treba upoštevati možnost rezidualne okvare in poskrbeti za ustrezno zdravljenje s kortikosteroidi. Zaradi izrazitosti adrenalne prizadetosti utegne biti pred elektivnimi postopki potreben posvet s specialistom.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Ritonavir lahko močno zviša koncentracijo flutikazonipropionata v plazmi. Zato se je sočasni uporabi treba izogibati, razen če možne koristi za bolnika odtehtajo tveganje sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Tveganje za sistemske neželene učinke je večje tudi med uporabo kombinacije flutikazonpropionata in drugih močnih zaviralcev CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba sistemkega ketokonazola znatno poveča sistemsko izpostavljenost salmeterolu. To lahko poveča incidenco sistemskih učinkov (npr. podaljšanje intervala QTc in palpitacije). Sočasnemu zdravljenju s ketokonazolom ali drugimi močnimi zaviralci encima CYP3A4 se je treba zato izogniti, razen če koristi odtehtajo možno povečano tveganje sistemskih neželenih učinkov zdravljenja s salmeterolom (glejte poglavje 4.5).

### Okužbe dihal

V študiji TORCH so pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli salmeterol/flutikazonpropionat 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, v primerjavi s placebom pogostejše poročali o okužbah spodnjih dihal (še zlasti o pljučnici in bronhitisu); prav tako kot v študijah SCO40043 in SCO100250 pri bolnikih, ki so prejeli manjši odmerek salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrogramov dvakrat na dan (odmerek, ki ni odobren za zdravljenje KOPB) v primerjavi s 50 mikrogramov

salmeterola dvakrat na dan (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podobno incidenco pljučnice so v skupini, ki je prejela salmeterol/flutikazonpropionat, opazili v vseh študijah. V študiji TORCH so pri starejših bolnikih, bolnikih z nižjim indeksom telesne mase ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) in bolnikih z zelo hudo obliko bolezni (pričakovano  $\text{FEV}_1 < 30 \%$ ) opazili največje tveganje za pojav pljučnice ne glede na zdravljenje.

Zdravniki morajo budno spremljati možnost razvoja pljučnice ali okužbe spodnjih dihal pri bolnikih s KOPB, saj se klinične lastnosti takih okužb in poslabšanje KOPB pogosto prekrivajo. Če je bolnik s hudo obliko KOPB zbolel za pljučnico, je treba zdravljenje z zdravilom Aerivio Spiromax ponovno oceniti.

#### Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB. Če je bolnik s hudo obliko KOPB zbolel za pljučnico, je treba zdravljenje z zdravilom Aerivio Spiromax ponovno oceniti.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

#### Etnične populacije

Podatki iz obsežnega kliničnega preskušanja (Multicentrično raziskovalno preskušanje zdravljenja astme s salmeterolom – SMART (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*)) kažejo, da je pri bolnikih afroameriškega porekla tveganje hudih z dihal povezanih dogodkov ali celo smrti pri uporabi salmeterola v primerjavi s placebom večje (glejte poglavje 5.1). Ni znano, ali je to posledica farmakogenetike ali drugih dejavnikov. Bolnikom črnega afriškega ali afrokariškega porekla je treba zato naročiti, da zdravljenje nadaljujejo, vendar se posvetujejo z zdravnikom, če astme še naprej ne morejo nadzorovati ali če se med uporabo salmeterola/flutikazonpropionata pojavi poslabšanje.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Aerivio Spiromax ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2). Vendar je treba opozoriti, da je tveganje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ki uporabljajo velike odmerke flutikazonpropionata (običajno  $\geq 1.000$  mikrogramov/dan) posebno veliko. Lahko se pojavijo sistemski učinki, zlasti pri zdravljenju z velikimi odmerki, predpisanimi za daljše obdobje. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, akutno adrenalno krizo in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, redkeje pa vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, tesnobnostjo, depresijo ali agresijo. Treba je razmisliti o tem, da bi otroka ali mladostnika napotili k pediatričnemu specialistu za dihalne poti. Višino otrok, ki se dlje časa zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi, je priporočljivo redno spremljati. Odmerek inhalacijskega kortikosteroida je treba vedno zmanjšati na najmanjši odmerek, ki še zagotavlja učinkovito nadzorovanost astme.

#### Okužbe v ustni votlini

Zaradi flutikazonpropionata v zdravilu se nekaterim bolnikom lahko pojavita hripavost in kandidoza (soor) v ustni votlini in žrelu, redkeje pa v požiralniku. Tako hripavost kot pojavnost kandidoze ustne votline in žrela je možno ublažiti s splakovanjem ustne votline z vodo, ki jo nato bolnik izpljune, in/ali ščetkanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatsko kandidozo ustne votline in žrela je mogoče zdraviti z lokalno antimikotično terapijo, uporabo zdravila Aerivio Spiromax pa nadaljevati.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki s hudo intoleranco za laktozo morajo to zdravilo uporabljati previdno, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze pa ne smejo jemati tega zdravila. Pomožna snov laktoza lahko vsebuje majhne količine mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije pri bolnikih s hudo preobčutljivostjo ali alergijo na mlečne beljakovine.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali izničijo učinek salmeterola. Izogniti se je treba neselektivnim in selektivnim antagonistom  $\beta$ , razen če je njihova uporaba nujna. Zdravljenje z agonisti  $\beta_2$  lahko povzroči resno hipokaliemijo. Posebna pozornost se svetuje pri akutni hudi astmi, saj lahko sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi in diuretiki ta učinek še okrepi.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo  $\beta$  adrenergike, ima lahko aditiven učinek.

#### Salmeterol

##### *Močni zaviralci CYP3A4*

7-dnevno sočasno dajanje ketokonazola (400 mg peroralno enkrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov inhalirano dvakrat na dan) pri 15 zdravih osebah je povzročilo povečanje izpostavljenosti salmeterolu v plazmi (1,4-kratna  $C_{max}$  in 15-kratna AUC). To lahko povzroči povečanje incidence drugih sistemskih učinkov zdravljenja s salmeterolom (npr. podaljšanje intervala QTc in palpitacije) v primerjavi z zdravljenjem s samo salmeterolom ali ketokonazolom (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih učinkov na krvni tlak, srčni utrip, glukozo v krvi in raven kalija v krvi niso opazili. Sočasno dajanje s ketokonazolom ni povečalo razpolovnega časa salmeterola ali povečalo kopičenja salmeterola ob ponavljajočih odmerkih.

Sočasnemu dajanju ketokonazola se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo možna povečana tveganja sistemskih učinkov zdravljenja s salmeterolom. Verjetno je podobno tveganje tudi pri interakciji z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

##### *Zmerni zaviralci CYP 3A4*

6-dnevna sočasna uporaba eritromicina (500 mg peroralno trikrat na dan) in salmeterola (50 mikrogramov inhalirano dvakrat na dan) pri 15 zdravih osebah je povzročila majhno, vendar statistično neznačilno povečanje izpostavljenosti salmeterolu (1,4-kratna  $C_{max}$  in 1,2-kratna AUC). Sočasna uporaba eritromicina ni bila povezana z nobenimi resnimi neželenimi učinki.

#### Flutikazonpropionat

Po inhalacijski uporabi je koncentracija flutikazonpropionata v plazmi v normalnih okoliščinah majhna zaradi obsežne presnove prvega prehoda in velikega sistema očistka s citokromom P450 3A4 v črevesju in jetrih. Klinično pomembne interakcije zdravil zaradi flutikazonpropionata zato niso verjetne.

V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so uporabljali flutikazonpropionat intranazalno, je ritonavir (zelo močan zaviralec citokroma P450 3A4) v odmerku 100 mg dvakrat na dan večkrat zvišal koncentracijo flutikazonpropionata v plazmi, kar je povzročilo izrazito znižanje kortizola v serumu. Za inhalirani flutikazonpropionat informacij o tem medsebojnem delovanju ni, a pričakovati je mogoče izrazito povečanje koncentracije flutikazonpropionata v plazmi. Opisani so primeri Cushingovega sindroma in zavrtja nadledvičnih žlez. Kombinaciji se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo večje tveganje za neželene učinke sistemskih glukokortikoidov.

V majhni študiji pri zdravih prostovoljcih je nekoliko manj močan zaviralec CYP3A ketokonazol zvišal izpostavljenost flutikazonpropionatu po enkratni inhalaciji za 150 %. Kortizol v plazmi se je zato znižal bolj kot samo s flutikazonpropionatom. Pričakovati je, da sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu in tveganje za sistemske neželene učinke poveča tudi sočasno zdravljenje z



drugimi močnimi zaviralci CYP3A, npr. z itrakonazolom, in zmernimi zaviralci CYP3A, npr. z eritromicinom. Potrebna je previdnost; če je možno, se je treba dolgotrajnemu zdravljenju s takšnimi zdravili izogniti.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi salmeterola in flutikazonpropionata pri nosečnicah (med 300 in 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njuno malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja po dajanju agonistov adrenoreceptorjev  $\beta_2$  in glukokortikosteroidov (glejte poglavje 5.3).

Zato naj se zdravilo Aerivio Spiromax pri nosečnicah uporablja samo, če so pričakovane koristi za mater večje od vseh možnih tveganj za plod.

Pri nosečnicah je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek flutikazonpropionata, potreben za ustrezno nadzorovanost astme.

##### Dojenje

Ni znano, ali se salmeterol in flutikazonpropionat/presnovki izločajo v materino mleko.

Študije so pokazale, da se salmeterol in flutikazonpropionat ter njuni presnovki izločajo v mleko pri podganah v laktaciji.

Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Aerivio Spiromax, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Podatkov pri ljudeh ni. Študije na živalih ne kažejo vpliva salmeterola ali flutikazonpropionata na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Aerivio Spiromax nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Aerivio Spiromax vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, zato je mogoče pričakovati takšno vrsto in izrazitost neželenih učinkov, kot so povezane z vsako posamezno od teh dveh učinkovin. Ni znakov, da bi se po sočasnem uporabi teh učinkovin pojavljali dodatni neželeni učinki.

Neželeni učinki, povezani s salmeterolom/flutikazonpropionatom, so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti izvirajo iz podatkov kliničnih preskušanj. Incidenca pri placebu ni upoštevana.

| Organski sistem | Neželeni učinek | Pogostnost |
|-----------------|-----------------|------------|
|-----------------|-----------------|------------|

| Organski sistem                   | Neželeni učinek                                                                                                                                                    | Pogostnost                |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | kandidoza ustne votline in žrela                                                                                                                                   | pogosti                   |
|                                   | pljučnica (pri bolnikih s KOPB)                                                                                                                                    | pogosti <sup>1,3,5</sup>  |
|                                   | bronhitis                                                                                                                                                          | pogosti <sup>1,3</sup>    |
|                                   | kandidoza požiralnika                                                                                                                                              | redki                     |
| Bolezni imunskega sistema         | preobčutljivostne reakcije, ki se kažejo kot:                                                                                                                      |                           |
|                                   | kožne preobčutljivostne reakcije                                                                                                                                   | občasni                   |
|                                   | angioedem (predvsem edem obraza in orofaringealni edem)                                                                                                            | redki                     |
|                                   | dihalni simptomi (dispneja)                                                                                                                                        | občasni                   |
|                                   | dihalni simptomi (bronhospazem)                                                                                                                                    | redki                     |
|                                   | anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom                                                                                                            | redki                     |
| Bolezni endokrinega sistema       | Cushingov sindrom, cushingoidne značilnosti, zavrto delovanje nadledvičnih žlez, zaostanek v rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšana mineralna kostna gostota | redki <sup>4</sup>        |
| Presnovne in prehranske motnje    | hipokaliemia                                                                                                                                                       | pogosti <sup>3</sup>      |
|                                   | hiperglikemija                                                                                                                                                     | občasni <sup>4</sup>      |
| Psihiatrične motnje               | tesnoba                                                                                                                                                            | občasni                   |
|                                   | motnje spanja                                                                                                                                                      | občasni                   |
|                                   | vedenjske spremembe, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo in razdražljivostjo (predvsem pri otrocih)                                                         | redki                     |
|                                   | depresija, agresija (predvsem pri otrocih)                                                                                                                         | neznana pogostnost        |
| Bolezni živčevja                  | glavobol                                                                                                                                                           | zelo pogosti <sup>1</sup> |
|                                   | tremor                                                                                                                                                             | občasni                   |
| Očesne bolezni                    | katarakta                                                                                                                                                          | občasni                   |
|                                   | glavkom                                                                                                                                                            | redki <sup>4</sup>        |
|                                   | zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)                                                                                                                           | neznana pogostnost        |
| Srčne bolezni                     | palpitacije                                                                                                                                                        | občasni                   |
|                                   | tahikardija                                                                                                                                                        | občasni                   |

| Organski sistem                                         | Neželeni učinek                                                                     | Pogostnost                  |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                         | motnje srčnega ritma (vključno s supraventrikularno tahikardijo in ekstrasistolami) | redki                       |
|                                                         | atrijska fibrilacija                                                                | občasni                     |
|                                                         | angina pectoris                                                                     | občasni                     |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | nazofaringitis                                                                      | zelo pogosti <sup>2,3</sup> |
|                                                         | draženje žrela                                                                      | pogosti                     |
|                                                         | hripavost/disfonija                                                                 | pogosti                     |
|                                                         | sinusitis                                                                           | pogosti <sup>1,3</sup>      |
|                                                         | paradoksni bronhospazem                                                             | redki <sup>4</sup>          |
| Bolezni kože in podkožja                                | kontuzije                                                                           | pogosti <sup>1,3</sup>      |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mišični krči                                                                        | pogosti                     |
|                                                         | travmatski zlomi                                                                    | pogosti <sup>1,3</sup>      |
|                                                         | artralgija                                                                          | pogosti                     |
|                                                         | mialgija                                                                            | pogosti                     |

1. pogosto poročali pri placebu
2. zelo pogosto poročali pri placebu
3. opisani v 3-letni študiji KOPB.
4. glejte poglavje 4.4.
5. glejte poglavje 5.1.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o farmakoloških učinkih zdravljenja z agonisti  $\beta_2$ , kot so tremor, palpitacije in glavobol, ki so bili običajno prehodni in so se pri rednem zdravljenju ublažili.

Pojavi se lahko paradoksni bronhospazem, ki se kaže kot takojšnje povečanje piskajočega dihanja in zasoplosti po uporabi odmerka. Paradoksni bronhospazem se odziva na hitro delujoči bronhodilatator in ga je treba takoj zdraviti. Uporabo zdravila Aerivio Spiromax je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Zaradi flutikazonpropionata v zdravilu se nekaterim bolnikom pojavita hripavost in kandidoza (soor) v ustni votlini in žrelu, redkeje pa v požiralniku. Tako hripavost kot pojavnost kandidoze ustne votline je možno ublažiti s splakovanjem ustne votline z vodo, ki jo nato bolnik izpljune, in/ali ščetkanjem zob po uporabi zdravila. Simptomatsko kandidozo ustne votline in žrela je mogoče zdraviti z lokalno protimikotično terapijo ob nadaljevanju uporabe zdravila Aerivio Spiromax.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Aerivio Spiromax ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2). Možni neželeni učinki v tej starostni skupini vključujejo Cushingov sindrom, cushingoidne značilnosti, zavrtje nadledvičnih žlez in upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih se lahko pojavijo tudi tesnoba, motnje spanja in vedenjske spremembe, vključno s hiperaktivnostjo in razdražljivostjo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Aerivio Spiromax iz kliničnih preskušanj ni; podatki o prevelikem odmerjanju z obema zdravilnima učinkovinama so navedeni spodaj:

#### Salmeterol

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja salmeterola so omotica, povečanje sistoličnega krvnega tlaka, tremor, glavobol in tahikardija. Če je treba zdravljenje z zdravilom Aerivio Spiromax prekiniti zaradi prevelikega odmerjanja agonista  $\beta$  v zdravilu, morate pretehtati ustrezno nadomestno terapijo s steroidom. Pojavi se lahko tudi hipokaliemija, zato je treba spremljati ravni kalija v serumu. Razmisliti je treba o nadomeščanju kalija.

#### Flutikazonpropionat

*Akutno:* Akutno vdihavanje flutikazonpropionata v odmerkih, ki presegajo priporočene, lahko povzroči prehodno zavrtje delovanja nadledvičnih žlez. To ne zahteva nujnega ukrepanja, ker se delovanje nadledvičnih žlez v nekaj dneh popravi, kar je potrjeno z meritvami kortizola v plazmi.

*Kronično preveliko odmerjanje:* Spremljati je treba adrenalno rezervo; morda bo potrebno zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom. Po stabilizaciji je treba zdravljenje nadaljevati s priporočenim odmerkom inhalacijskega kortikosteroida. Glejte poglavje 4.4: "Delovanje nadledvičnih žlez".

Pri akutnem in kroničnem prevelikem odmerjanju flutikazonpropionata je treba zdravljenje z zdravilom Aerivio Spiromax nadaljevati z ustreznim odmerkom za nadzorovanje simptomov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov, oznaka ATC: R03AK06

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Aerivio Spiromax vsebuje salmeterol in flutikazonpropionat, ki imata različna načina delovanja.

Mehanizma delovanja obeh zdravilnih učinkovin sta obravnavana spodaj.

#### *Salmeterol:*

Salmeterol je selektiven, dolgodelujoč (12 ur) agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ ; ima dolgo stransko verigo, ki se veže na ekso-mesto receptorja.

Salmeterol povzroči dolgotrajnejšo (vsaj 12-urno) bronhodilatacijo kot priporočeni odmerki konvencionalnih kratkodelujočih agonistov  $\beta_2$ .

#### *Flutikazonpropionat:*

V priporočenih odmerkih ima inhalirani flutikazonpropionat v pljučih glukokortikoidno protivnetno delovanje; s tem zmanjša simptome in poslabšanja astme z manj neželenimi učinki, kot so bili opaženi med sistemsko uporabo kortikosteroidov.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Študije, opisane v nadaljevanju (GOAL, TORCH in SMART), so bile izvedene z enako fiksno kombinacijo odmerkov salmeteroličevega ksinafoata in flutikazonpropionata, vendar s predhodno odobrenim zdravilom; opisane študije niso bile izvedene z zdravilom Aerivio Spiromax.

#### Klinična preskušanja salmeterola/flutikazonpropionata pri bolnikih z astmo

Dvanajstmesečna študija GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) pri 3.416 odraslih in mladostnikih s perzistentno astmo je primerjala varnost in učinkovitost salmeterola/flutikazonpropionata in samega inhalacijskega kortikosteroida (IKS) (flutikazonpropionata) za ugotovitev, ali je mogoče doseči cilje obvladanja astme. Zdravljenje so vsakih 12 tednov titrirali navzgor, dokler ni bila dosežena **\*\*popolna nadzorovanost** ali pa največji odmerek proučevanega zdravila. Študija GOAL je pokazala, da je nadzorovanje simptomov astme doseglo več bolnikov, ki so dobivali salmeterol/flutikazonpropionat, kot bolnikov, ki so dobivali samo IKS in da je bilo to obvladanje doseženo pri manjših odmerkih kortikosteroida.

S salmeterolom/flutikazonpropionatom je bila **\*dobra nadzorovanost** astme dosežena hitreje kot z IKS samim. Pri 50 % oseb je bil prvi posamezni teden z **dobro nadzorovanostjo** dosežen po 16 dneh zdravljenja s salmeterolom/flutikazonpropionatom v primerjavi s 37 dnevi zdravljenja z IKS. Pri podskupini bolnikov z astmo, ki se predhodno še niso zdravili s kortikosteroidi, je bil posamezni teden z **dobro nadzorovanostjo** dosežen po 16 dneh zdravljenja s salmeterolom/flutikazonpropionatom v primerjavi s 23 dnevi zdravljenja z IKS.

V celoti so rezultati študije pokazali:

| Odstotek bolnikov, ki so dosegli <b>*dobra nadzorovanost (DN)</b> in <b>**popolna nadzorovanost (PN)</b> astme v 12 mesecih |               |      |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|------|------|
| Zdravljenje pred študijo                                                                                                    | Salmeterol/FP |      | FP   |      |
|                                                                                                                             | DN            | PN   | DN   | PN   |
| <b>Brez IKS</b> (samo KDAB)                                                                                                 | 78 %          | 50 % | 70 % | 40 % |
| <b>Nizkoodmerni IKS</b> ( $\leq 500$ mikrogramov BDP ali ekvivalentno/dan)                                                  | 75 %          | 44 % | 60 % | 28 % |
| <b>Srednjeodmerni IKS</b> ( $> 500$ do 1.000 mikrogramov BDP ali ekvivalentno/dan)                                          | 62 %          | 29 % | 47 % | 16 % |
| <b>Kumulativni rezultati vseh 3 ravni zdravljenja</b>                                                                       | 71 %          | 41 % | 59 % | 28 % |

KDAB – kratkodelujoči agonist receptorjev beta, BDP – beklometazondipropionat

**\*Dobra nadzorovanost astme:** 2 dni ali manj s seštevkom simptomov več kot 1 (seštevek simptomov 1 je opredeljen kot 'simptomi za eno kratko obdobje v dnevu'), uporaba KDAB 2 dni ali manj in ob 4 ali manj priložnostih/teden, 80 % ali več predvidene jutranje pljučne funkcije, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba zdravljenje spremeniti

**\*\*Popolna nadzorovanost astme:** brez simptomov, brez uporabe KDAB, 80 % ali več predvidene jutranje pljučne funkcije, brez prebujanj ponoči, brez poslabšanj in brez neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba zdravljenje spremeniti.

Izsledki te študije kažejo, da se lahko salmeterol/flutikazonpropionat 50/100 mikrogramov dvakrat na dan uporablja kot uvodno vzdrževalno zdravljenje za bolnike z zmerno, perzistentno astmo, pri katerih je hitro obvladovanje astme ključno (glejte poglavje 4.2).

V dvojno slepi, randomizirani študiji z vzporednimi skupinami pri 318 bolnikih s perzistentno astmo, starih  $\geq 18$  let, so ocenili varnost in prenašanje pri dvotedenskem dajanju dveh inhalacij (dvojni odmerek) salmeterola/flutikazonpropionata dvakrat na dan. Študija je pokazala, da je podvojitev obeh jakosti, salmeterola/flutikazonpropionata za do 14 dni povzročila majhno povečanje neželenih učinkov, povezanih z agonisti  $\beta$  (tremor – 1 bolnik [1 %] v primerjavi z 0, palpitacije – 6 [3 %] v primerjavi z 1 [ $< 1$  %], mišični krči – 6 [3 %] v primerjavi z 1 [ $< 1$  %]) in podobno pojavnost neželenih učinkov, povezanih z inhalacijo kortikosteroidov (npr. kandidazo ustne votline – 6 [6 %] v primerjavi s 16 [8 %], hripavost – 2 [2 %] v primerjavi s 4 [2 %]) v primerjavi z enim inhaliranjem dvakrat na dan. Če zdravnik razmišlja, da bi odmerek salmeterola/flutikazonpropionata pri odraslih

bolnikih, ki potrebujejo dodatno kratkoročno (do 14-dnevno) zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, podvojil, mora upoštevati majhno povečanje neželenih učinkov, povezanih z agonisti  $\beta$ .

#### *Klinična preskušanja salmeterola/flutikazonpropionata pri KOPB*

TORCH je bila tri leta trajajoča študija, katere cilj je bil pri bolnikih s KOPB oceniti učinek zdravljenja s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/500 mikrogramov dvakrat na dan, s salmeterolom 50 mikrogramov dvakrat na dan, s flutikazonpropionatom (FP) 500 mikrogramov dvakrat na dan ali s placebom na umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s KOPB. Bolniki s KOPB z izhodiščno (pred bronhodilatatorjem)  $FEV_1 < 60$  % predvidene normalne vrednosti so bili randomizirani v skupine za dvojno slepo zdravljenje. V času študije je bilo bolnikom dovoljeno uporabljati običajna zdravila za zdravljenje KOPB, z izjemo drugih inhalacijskih kortikosteroidov, dolgodelujočih bronhodilatatorjev in sistemskih kortikosteroidov za kronično uporabo. Status preživetja po 3 letih je bil določen za vse bolnike, ne glede na to, če so študijsko zdravilo morda prenehali jemati. Primarni cilj študije je bil ugotoviti zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov po 3 letih uporabe salmeterola/flutikazonpropionata v primerjavi s placebom.

|                                                                                                                                                            | <b>Placebo</b><br>N = 1.524 | <b>Salmeterol 50</b><br>N = 1.521 | <b>FP 500</b><br>N = 1.534     | <b>Salmeterol/flutikazon-<br/>propionat 50/500</b><br>N = 1.533 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Umrljivost zaradi vseh vzrokov po 3 letih                                                                                                                  |                             |                                   |                                |                                                                 |
| Število smrti (%)                                                                                                                                          | 231<br>(15,2 %)             | 205<br>(13,5 %)                   | 246<br>(16,0 %)                | 193<br>(12,6 %)                                                 |
| Razmerje ogroženosti<br>v primerjavi s<br>placebom, (IZ)<br>p-vrednost                                                                                     | /                           | 0,879<br>(0,73; 1,06)<br>0,180    | 1,060<br>(0,89; 1,27)<br>0,525 | 0,825<br>(0,68; 1,00)<br>0,052 <sup>1</sup>                     |
| Razmerje ogroženosti<br>s salmeterolom/<br>flutikazonpropionatom<br>50/500 mikrogramov<br>v primerjavi s<br>posameznima<br>komponentama (IZ)<br>p-vrednost | /                           | 0,932<br>(0,77; 1,13)<br>0,481    | 0,774<br>(0,64; 0,93)<br>0,007 | /                                                               |

1. p-vrednost je neznačilna po prilagoditvi za 2 vmesni analizi za primerjavo primarne učinkovitosti iz analize log-rank, stratificirane glede na kadilski status

Izkazan je bil trend izboljšanja preživetja pri osebah, zdravljenih s salmeterolom/flutikazonpropionatom, v primerjavi s placebom po 3 letih, kljub temu pa ni dosegel nivoja statistične razlike pri vrednosti  $p \leq 0,05$ .

Odstotek bolnikov, ki so v teku 3 let umrli zaradi razlogov, povezanih s KOPB, je bil 6,0 % za placebo, 6,1 % za salmeterol, 6,9 % za FP in 4,7 % za salmeterol/flutikazonpropionat.

Povprečno število zmernih do hudih poslabšanj na leto se je značilno zmanjšalo pri salmeterolu/flutikazonpropionatu (FP) v primerjavi z zdravljenjem s salmeterolom, FP in placebom (povprečna vrednost v skupini, ki je prejela salmeterol/flutikazonpropionat, je bila 0,85 v primerjavi z 0,97 za skupino, ki je prejela salmeterol, 0,93 za skupino, ki je prejela FP, in 1,13 za skupino s placebom). Preneseno to pomeni zmanjšanje števila zmernih do hudih poslabšanj za 25 % (95-odstotni IZ: 19 % do 31 %;  $p < 0,001$ ) v primerjavi s placebom, 12 % v primerjavi s salmeterolom (95-odstotni IZ: 5 % do 19 %,  $p = 0,002$ ) in 9 % v primerjavi s FP (95-odstotni IZ: 1 % do 16 %,  $p = 0,024$ ). Salmeterol in FP sta pomembno zmanjšala število poslabšanj v primerjavi s placebom za 15 % (95-odstotni IZ: 7 % do 22 %;  $p < 0,001$ ) oz. 18 % (95-odstotni IZ: 11 % do 24 %;  $p < 0,001$ ).

Kakovost življenja, povezana z zdravjem, izmerjena po vprašalniku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), se je v primerjavi s placebom izboljšala pri vseh zdravljenjih z zdravilno

učinkovino. Povprečno izboljšanje v treh letih za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s placebom je bilo -3,1 enote (95-odstotni IZ: -4,1 do -2,1;  $p < 0,001$ ), v primerjavi s salmeterolom -2,2 enoti ( $p < 0,001$ ) in v primerjavi s FP -1,2 enoti ( $p = 0,017$ ). Zmanjšanje za 4 enote velja za klinično pomembno.

Ocenjena triletna verjetnost pljučnice kot neželenega učinka je bila 12,3 % za placebo, 13,3 % za salmeterol, 18,3 % za FP in 19,6 % za salmeterol/flutikazonpropionat (razmerje ogroženosti za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s placebom: 1,64; 95-odstotni IZ: 1,33 do 2,01,  $p < 0,001$ ). Porasta smrti, povezanih s pljučnico, ni bilo; v času zdravljenja je bilo število smrti, ki so bile primarno pripisane pljučnici, 7 za placebo, 9 za salmeterol, 13 za FP in 8 za salmeterol/flutikazonpropionat. Statistično značilne razlike v verjetnosti zloma kosti niso opazili (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP in 6,3 % salmeterol/flutikazonpropionat; razmerje ogroženosti za salmeterol/flutikazonpropionat v primerjavi s placebom je bilo: 1,22; 95-odstotni IZ: 0,87 do 1,72,  $p = 0,248$ ).

S placebom kontrolirani 6- in 12-mesečni klinični preskušnji sta pokazali, da redna uporaba salmeterola/flutikazonpropionata 50/500 mikrogramov izboljša delovanje pljuč, ublaži zasoplost in zmanjša uporabo zdravila za olajšanje.

Študiji SCO40043 in SCO100250 sta bili randomizirani, dvojno slepi, replicirani študiji vzporednih skupin. Primerjali sta vpliv salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrogramov dvakrat na dan (odmerek, ki v Evropski uniji ni odobren za zdravljenje KOPB) z vplivom salmeterola 50 mikrogramov dvakrat na dan na letni delež zmernih/hudih poslabšanj pri bolnikih s KOPB, ki so imeli FEV<sub>1</sub> manj kot 50 % predvidenega in anamnezo poslabšanj. Zmerna/huda poslabšanja so bila opredeljena kot poslabšanje simptomov, ki je zahtevalo zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki ali sprejem v bolnišnico.

Preskušnji sta imeli 4-tedensko uvajalno obdobje, v katerem so vse osebe odprto prejemale salmeterol/FP 50/250 mikrogramov za standardiziranje farmakoterapije KOPB in stabiliziranje bolezni pred randomizacijo v 52-tedensko slepo obdobje prejetja zdravila v okviru študije. Osebe so bile randomizirane v razmerju 1 : 1 v skupino s salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov (celotna skupina z namenom zdravljenja (ITT, *intent-to-treat*)  $n = 776$ ) ali s salmeterolom (celotna skupina ITT  $n = 778$ ). Pred uvajanjem so osebe prenehale uporabljati prejšnja zdravila proti KOPB, razen kratkododelujočih bronhodilatatorjev. Sočasna uporaba inhaliranih dolgododelujočih agonistov  $\beta_2$  in antiholinergičnih zdravil, salbutamola/ipratropijevega bromida, peroralnih agonistov  $\beta_2$  in zdravil s teofilinom v času zdravljenja ni bila dovoljena. Peroralni kortikosteroidi in antibiotiki so bili dovoljeni za akutno zdravljenje poslabšanj KOPB s posebnimi navodili za uporabo. Osebe so ves čas študij uporabljale salbutamol po potrebi.

Izsledki obeh študij so pokazali, da je zdravljenje s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 povzročilo značilno nižje letno število zmernih/hudih poslabšanj KOPB v primerjavi s salmeterolom (SCO40043: 1,06 oz. 1,53 na bolnika na leto, razmerje deležev 0,70; 95-odstotni IZ: 0,58 do 0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250: 1,10 oz. 1,59 na bolnika na leto, razmerje deležev 0,70, 95-odstotni IZ: 0,58 do 0,83;  $p < 0,001$ ). Izsledki meritev sekundarne učinkovitosti (čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja, letni delež poslabšanj, ki jih je bilo treba zdraviti s peroralnimi kortikosteroidi, in predodmerni jutranji (dopoldanski) FEV<sub>1</sub>) so bili značilno v korist salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrogramov dvakrat na dan glede na salmeterol. Profili neželenih učinkov so bili podobni z izjemo večje pojavnosti pljučnic in znanih lokalnih neželenih učinkov (kandidoze in disfonije) v skupini s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 mikrogramov dvakrat na dan v primerjavi s salmeterolom. O neželenih učinkih, povezanih s pljučnico, so poročali za 55 (7 %) oseb v skupini s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 mikrogramov dvakrat na dan in 25 (3 %) v skupini s salmeterolom. Kot kaže, je večja incidenca zabeleženih pljučnic s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/250 mikrogramov dvakrat na dan podobne velikosti kot incidenca, opisana po zdravljenju s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/500 mikrogramov dvakrat na dan v študiji TORCH.

*Multicentrično raziskovalno preskušanje zdravljenja astme s salmeterolom (SMART, The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)*

SMART je bila 28-tedenska multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija s paralelnimi skupinami v ZDA, v kateri je bilo 13.176 bolnikov randomiziranih za salmeterol (50 mikrogramov dvakrat na dan) in 13.179 bolnikov za placebo, poleg običajnega zdravljenja, ki so ga bolniki uporabljali za astmo. Vključeni so bili bolniki z astmo, stari 12 ali več let, ki so trenutno uporabljali zdravila proti astmi (vendar ne dolgodelujočih agonistov beta 2). Uporabo IKS ob izhodišču ob vstopu v študijo so zabeležili, vendar za študijo ni bila zahtevana. Primarni opazovani dogodek v študiji SMART je bilo kombinirano število z dihalni povezanih smrti in z dihalni povezanih življenje ogrožajočih dogodkov.

Ključne ugotovitve študije SMART: primarni opazovani dogodek

| Skupina bolnikov                                   | Število primarnih opazovanih dogodkov /število bolnikov |                | Relativno tveganje (95-odstotni intervali zaupanja) |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|                                                    | salmeterol                                              | placebo        |                                                     |
| Vsi bolniki                                        | 50/13.176                                               | 36/13.179      | 1,40 (0,91; 2,14)                                   |
| Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide      | 23/6.127                                                | 19/6.138       | 1,21 (0,66; 2,23)                                   |
| Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov | 27/7.049                                                | 17/7.041       | 1,60 (0,87; 2,93)                                   |
| <b>Bolniki afroameriškega porekla</b>              | <b>20/2.366</b>                                         | <b>5/2.319</b> | <b>4,10 (1,54; 10,90)</b>                           |

(Tveganje, navedeno v krepkem tisku, je pri 95 % stopnji zaupanja statistično značilno.)

Ključne ugotovitve študije SMART pri uporabi inhalacijskega kortikosteroida v izhodišču: sekundarni opazovani dogodki

|                                                                                 | Število sekundarnih opazovanih dogodkov/število bolnikov |                | Relativno tveganje (95-odstotni intervali zaupanja) |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                 | salmeterol                                               | placebo        |                                                     |
| Z dihalni povezani smrtni izidi                                                 |                                                          |                |                                                     |
| Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide                                   | 10/6.127                                                 | 5/6.138        | 2,01 (0,69; 5,86)                                   |
| Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov                              | 14/7.049                                                 | 6/7.041        | 2,28 (0,88; 5,94)                                   |
| Kombinacija z astmo povezanih smrtnih izidov ali življenje ogrožajočih dogodkov |                                                          |                |                                                     |
| Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide                                   | 16/6.127                                                 | 13/6.138       | 1,24 (0,60; 2,58)                                   |
| <b>Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov</b>                       | <b>21/7.049</b>                                          | <b>9/7.041</b> | <b>2,39 (1,10; 5,22)</b>                            |
| Z astmo povezani smrtni izidi                                                   |                                                          |                |                                                     |
| Bolniki, ki uporabljajo inhalacijske steroide                                   | 4/6.127                                                  | 3/6.138        | 1,35 (0,30; 6,04)                                   |
| Bolniki, ki ne uporabljajo inhalacijskih steroidov                              | 9/7.049                                                  | 0/7.041        | *                                                   |

(\*=ker se dogodki v skupini, ki je prejela placebo, niso pojavili, izračun ni možen. Tveganje, navedeno v krepkem tisku, je pri 95 % stopnji zaupanja statistično značilno. Sekundarni opazovani dogodki, navedeni v zgornji tabeli, so v celotni populaciji dosegli statistično značilnost.) Sekundarni opazovani dogodki – kombinacija smrtnih izidov ali življenje ogrožajočih dogodkov iz katerega koli vzroka, smrtni izidi iz katerega koli vzroka ali sprejemi v bolnišnico iz katerega koli vzroka v celotni populaciji niso dosegli statistične značilnosti.

Največja inspiratorna hitrost pretoka skozi pripomoček Spiromax

Pri otrocih in mladostnikih z astmo (starih od 4 do 17 let), odraslih z astmo (starih od 18 do 45 let), odraslih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) (starejših od 55 let) in zdravih prostovoljcih (starih od 18 do 45 let) so opravili randomizirano, odprto križno študijo za ocenitev največje inspiratorne hitrosti pretoka (PIFR, *peak inspiratory flow rate*) in drugih povezanih inhalacijskih parametrov po inhaliranju iz pripomočka Spiromax (s placebom) v primerjavi z



inhaliranjem iz večodmernega pripomočka za inhaliranje s suhim praškom (s placebom), ki je na trgu. V skupini oseb je bil ocenjen vpliv optimalnega usposabljanja (tj. silovit vdih ob inhalaciji) pri inhalacijski tehniki z inhalatorjem s suhim praškom na hitrost in volumen, skupaj z oceno možnih izstopnih razlik pri inhalaciji glede na različne pripomočke.

Podatki iz študije kažejo, da so lahko otroci, mladostniki in odrasli z astmo ter bolniki s KOPB, ne glede na starost in resnost osnovne bolezni, skozi pripomoček Spiromax dosegli inspiratorne hitrosti pretoka podobne tistim z večodmernimi inhalacijskimi pripomočki za suhi prašek, ki so na trgu. Povprečni PIFR, ki so ga z optimalnim usposabljanjem (tj. silovit vdih) dosegli bolniki z astmo ali KOPB, je bil več kot 60 l/min, kar je hitrost pretoka, s katero oba preučena pripomočka dostavita primerljivo količino zdravila v pljuča.

Vse osebe z astmo ali KOPB so dosegle vrednosti PIFR nad 60 l/min po optimalni vadbi. Za zagotovitev optimalnega odmerjanja je pomembno silovito vdihniti.

Za optimalno dostavo zdravila v pljuča skozi večodmerni inhalator Spiromax, ki vsebuje suhi prašek, je potrebna hitrost pretoka nad 60 l/min.

Bolnika je treba uporabo pripomočka Spiromax usposobiti in prejeti mora navodila, kako silovito vdihniti, da zagotovi doseganje PIFR, potrebne za dostavo potrebnega odmerka (glejte poglavje 4.2).

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Aerivio Spiromax ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost zdravila Aerivio Spiromax pri tej mladi populaciji še nista bili dokazani. Podatki, predstavljeni v nadaljevanju, se nanašajo na manjši odmerek fiksne kombinacije odmerka, ki vsebuje ti dve zdravilni učinkovini; odmerek in jakost, v kateri zdravilo Aerivio Spiromax ni na voljo. Opisane študije so bile izvedene s predhodno odobrenim zdravilom, ki je bilo na voljo v treh različnih jakostih; študije niso bile izvedene z zdravilom Aerivio Spiromax.

V študiji na 158 otrocih, starih od 6 do 16 let, s simptomatsko astmo, je v smislu nadzora simptomov in pljučne funkcije kombinacija salmeterola/flutikazonpropionata enako učinkovita kot podvojitve odmerka flutikazonpropionata. Ta študija ni bila zasnovana za raziskovanje učinka na poslabšanja.

V 12-tedenskem preskušanju pri otrocih, starih od 4 do 11 let [n = 257], zdravljenih bodisi s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/100 bodisi s salmeterolom 50 mikrogramov + flutikazonpropionatom 100 mikrogramov, oboje dvakrat na dan, je bilo v obeh zdravljenih skupinah opaziti 14-odstotno povečanje predvidene pljučne funkcije, kot tudi izboljšanje izida glede simptomov in *rešilne* uporabe salbutamola. Med obema zdravljenima skupinama ni bilo razlik. Med obema zdravljenima skupinama glede varnostnih parametrov ni bilo razlik.

V 12-tedenskem preskušanju pri otrocih s persistentno astmo, starih od 4 do 11 let [n = 203], ki so imeli simptome ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in so bili randomizirani v študijo s paralelnimi skupinami, je bila varnost glavni cilj preskušanja. Otroci so prejeli bodisi samo salmeterol/flutikazonpropionat (50/100 mikrogramov) ali samo flutikazonpropionat (100 mikrogramov) dvakrat dnevno. Dva otroka na salmeterolu/flutikazonpropionatu in 5 otrok na flutikazonpropionatu je zaradi poslabšanja astme izstopilo iz študije. Po 12 tednih nihče od otrok v kateri koli skupini zdravljenja po 24 urah ni imel neobičajno nizkega očistka kortizola. Med obema zdravljenima skupinama glede varnostnih profilov ni bilo razlik.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

S stališča farmakokinetike je mogoče farmakokinetiko vsake sestavine obravnavati posebej.

#### *Salmeterol*

Salmeterol deluje lokalno v pljučih, zato njegova koncentracija v plazmi ni kazalec terapevtskih učinkov. Podatki o farmakokinetiki salmeterola so poleg tega omejeni zaradi tehnične težavnosti

določanja koncentracije v plazmi, ki je po vdihavanju terapevtskih odmerkov nizka (približno 200 pikogramov/ml ali manj).

#### Flutikazonpropionat

Absolutna biološka uporabnost inhaliranega flutikazonpropionata pri zdravih preiskovancih je med približno 5 in 11 % nominalnega odmerka, odvisno od uporabljene inhalacijske naprave. Pri bolnikih z astmo ali KOPB so opazili manjšo stopnjo sistemske izpostavljenosti flutikazonpropionatu.

#### Absorpcija

Do sistemske absorpcije pride predvsem skozi pljuča in je uvodoma hitra in potem podaljšana. Preostanek vdihanega odmerka bolnik sicer lahko pogoltne, vendar to zaradi majhne vodotopnosti in zaradi predsistemske presnove le minimalno pripomore k sistemski izpostavljenosti, tako da je peroralna uporabnost manj kot 1 %. Sistemska izpostavljenost se linearno povečuje z naraščanjem vdihanega odmerka.

#### Porazdelitev

Za razporeditev flutikazonpropionata so značilni velik očistek iz plazme (1.150 ml/min), velik volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 300 l) in približno 8-urni končni razpolovni čas. Vezava na beljakovine v plazmi je 91 %.

#### Biotransformacija

Flutikazonpropionat se zelo hitro očisti iz sistemskega obtoka. Glavna pot je presnova v neaktivni presnovek karboksilne kisline s pomočjo encima CYP3A4 citokroma P450. V blatu so tudi drugi neopredeljeni presnovki.

#### Izločanje

Ledvični očistek flutikazonpropionata je zanemarljiv. Manj kot 5 % odmerka se izloči v urinu, v glavnem v obliki presnovkov. Glavni del odmerka se izloči v blatu v obliki presnovkov in kot nespremenjeno zdravilo.

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Aerivio Spiromax ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost zdravila Aerivio Spiromax pri tej mladi populaciji še nista bili dokazani. Podatki, predstavljeni v nadaljevanju, se nanašajo na manjši odmerek fiksne kombinacije odmerka, ki vsebuje ti dve zdravilni učinkovini; odmerek in jakost, v kateri zdravilo Aerivio Spiromax ni na voljo.

V analizi populacijske farmakokinetike iz 9 kontroliranih kliničnih preskušanj pri 350 bolnikih z astmo, starih od 4 do 77 let (174 bolnikov od 4 do 11 let), so opazili večjo sistemsko izpostavljenost flutikazonpropionatu po zdravljenju s salmeterolom/flutikazonpropionatom 50/100 mikrogramov, v primerjavi s flutikazonpropionatom 100 mikrogramov.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

S študijami na živalih z ločenim dajanjem salmeterola in flutikazonpropionata so ugotovili, da edino skrb glede varnosti uporabe pri ljudeh predstavljajo učinki, povezani s pretiranim farmakološkim delovanjem.

S študijami toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je bilo dokazano, da lahko kortikosteroidi povzročijo pojav malformacij (razcepljeno nebo, malformacije skeleta). Vendar kaže, da ti eksperimentalni izsledki pri živalih niso pomembni za ljudi pri uporabi priporočenih odmerkov. Študije pri živalih s salmeterolom so pokazale embriofetalne toksične učinke le pri visoki izpostavljenosti. Po sočasnem dajanju so pri podganah ugotovili pogostejšo pojavnost transpozicije umbilikalne arterije in nepopolno osifikacijo okcipitalne kosti, in sicer pri odmerkih, za katere je znano, da so povezani z nepravilnostmi, ki jih povzročajo kortikosteroidi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po odprtju ovoja iz folije: 3 mesece.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pokrovček ustnika naj bo po odstranitvi ovoja iz folije zaprt.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Inhalator je bel pripomoček s polprozornim rumenim pokrovčkom za ustnik. Deli inhalatorja, ki so v stiku z zdravilom/sluznico, so iz akrilonitril butadien stirena (ABS), polietilena (PE) in polipropilena (PP). En inhalator vsebuje 60 odmerkov in je zavrt v folijo.

Velikosti pakiranja 1 inhalator ali 3 inhalatorji.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18 avgust 2016

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

#### **A. OZNAČEVANJE**



## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ZUNANJA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov prašek za inhaliranje  
salmeterol/flutikazonpropionat

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerjen odmerek vsebuje 50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeteroličevega ksinafoata) in 500 mikrogramov flutikazonpropionata.

En dostavljeni odmerek (odmerek iz ustnika) vsebuje 45 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeteroličevega ksinafoata) in 465 mikrogramov flutikazonpropionata.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje

1 inhalator vsebuje 60 odmerkov.

3 inhalatorji vsebujejo vsak po 60 odmerkov.

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabljajte po navodilih zdravnika.

**Sprednji del:** Ni za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

**Stranski del:** Samo za uporabo pri odraslih, starih 18 let in več.

**Ni za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite v 3 mesecih od odstranitve ovoja iz folije.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Pokrovček ustnika naj bo po odstranitvi ovoja iz folije zaprt.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Aerivio Spiromax 50 mcg/500 mcg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**FOLIJA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov prašek za inhaliranje  
salmeterol/flutikazonpropionat  
za inhaliranje

**2. POSTOPEK UPORABE**

Preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

Vsebuje 1 inhalator

**6. DRUGI PODATKI**

Pokrovček ustnika naj bo zaprt; uporabite v 3 mesecih od odstranitve ovoja iz folije.

Teva B.V.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**INHALATOR**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov  
prašek za inhaliranje

salmeterol/flutikazonpropionat

za inhaliranje

**2. POSTOPEK UPORABE**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

60 odmerkov

**6. DRUGI PODATKI**

Samo za zdravljenje odraslih.

Vsebuje laktozo.

**Začetek:**

Teva B.V.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Aerivio Spiromax 50 mikrogramov/500 mikrogramov prašek za inhaliranje salmeterol/flutikazonpropionat

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aerivio Spiromax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Aerivio Spiromax
3. Kako uporabljati zdravilo Aerivio Spiromax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aerivio Spiromax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Aerivio Spiromax in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Aerivio Spiromax vsebuje dve učinkovini, salmeterol in flutikazonpropionat:

- Salmeterol je dolgodelujoči bronhodilatator. Bronhodilatatorji pomagajo, da ostanejo dihalne poti v pljučih odprte. To olajšuje dotok in iztok zraka. Ti učinki trajajo vsaj 12 ur.
- Flutikazonpropionat je kortikosteroid, ki zmanjšuje otekanje in draženje v pljučih.

Zdravnik vam je to zdravilo predpisal za zdravljenje:

- hude astme, da prepreči napade zasoplosti in piskajočega dihanja ali
- kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), za zmanjšanje števila izbruhov simptomov.

Zdravilo Aerivio Spiromax morate uporabljati vsak dan, kot vam je predpisal zdravnik. To zagotavlja njegovo ustrezno učinkovanje in nadzor vaše astme ali KOPB.

**Zdravilo Aerivio Spiromax pomaga preprečevati, da bi se zasoplost in piskajoče dihanje pojavila. Vendar pa zdravila Aerivio Spiromax ne smete uporabljati za lajšanje napadov zasoplosti in piskajočega dihanja. Če se to zgodi, morate uporabiti hitro delujoče "olajševalno" ("rešilno") zdravilo, kot je salbutamol. Vedno imejte s seboj inhalator, ki vsebuje hitro delujoče "rešilno" zdravilo.**

**Zdravilo Aerivio Spiromax se lahko uporablja le za zdravljenje hude astme pri odraslih, starih 18 let in več, in pri odraslih s KOPB.**

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Aerivio Spiromax

**Ne uporabljajte zdravila Aerivio Spiromax:**

- če ste alergični (preobčutljivi) na salmeterol, flutikazonpropionat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Aerivio Spiromax se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate

- bolezen srca, vključno z nerednim ali hitrim srčnim utripom
- čezmerno dejavno ščitnico
- visok krvni tlak
- sladkorno bolezen (zdravilo Aerivio Spiromax lahko zviša krvni sladkor)
- nizko raven kalija v krvi
- tuberkulozo (TB) sedaj ali ste jo imeli v preteklosti, ali če imate drugo okužbo pljuč

Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo zamegljen vid ali druge motnje vida.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Aerivio Spiromax**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje druga zdravila za astmo, pa tudi vsa zdravila, ki so na voljo brez recepta. Zdravilo Aerivio Spiromax morda ni primerno za sočasno jemanje z nekaterimi drugimi zdravili.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero od naslednjih zdravil, preden začnete uporabljati zdravilo Aerivio Spiromax:

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (na primer atenolol, propranolol, sotalol). Ti se večinoma uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali za zdravljenje bolezni srca, kot je angina pectoris.
- Zdravila za zdravljenje okužb (kot so ritonavir, ketokonazol, itakonazol in eritromicin). Nekatera od teh zdravil lahko povečajo količino salmeterola ali flutikazonpropionata v telesu. To lahko poveča tveganje za neželene učinke z zdravilom Aerivio Spiromax, vključno z nerednim srčnim utripom, ali nekatere neželene učinke poslabša.
- Kortikosteroidi (peroralno ali injicirani). Če ste ta zdravila uporabljali pred kratkim, se lahko poveča tveganje, da bi zdravilo Aerivio Spiromax vplivalo na delovanje nadledvične žleze.
- Diuretiki, znani tudi kot "tablete za odvajanje vode", ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka.
- Drugi bronhodilatatorji (kot je salbutamol).
- Ksantinska zdravila, kot sta aminofilin in teofilin. Ta se pogosto uporabljajo za zdravljenje astme.

Nekatera zdravila lahko povečajo učinek zdravila Aerivio Spiromax in zdravnik vas bo morda želel skrbno spremljati, če jemljeta ta zdravila (vključno z nekaterimi zdravili za HIV: ritonavirjem, kobicistatom).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali lahko to zdravilo prehaja v materino mleko. Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo Aerivio Spiromax vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **Zdravilo Aerivio Spiromax vsebuje laktozo**

Laktoza je vrsta sladkorja v mleku. Laktoza vsebuje majhne količine mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco ali alergijo na laktozo, druge sladkorje ali mleko, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### 3. Kako uporabljati zdravilo Aerivio Spiromax

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravilo Aerivio Spiromax uporabljajte vsak dan, dokler vam zdravnik ne svetuje, da nehate. Ne uporabljajte večjega odmerka od priporočenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravila Aerivio Spiromax ne prenehajte jemati in ne zmanjšujte odmerka zdravila Aerivio Spiromax brez predhodnega posvetovanja z zdravnikom.
- Zdravilo Aerivio Spiromax inhalirajte v pljuča skozi usta.

Priporočeni odmerek je:

#### Huda astma pri odraslih, starih 18 let in več

en vdih dvakrat na dan

#### Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

en vdih dvakrat na dan

Če uporabljate zdravilo Aerivio Spiromax za astmo, bo zdravnik redno spremljal vaše simptome.

Zdravnik vam bo pomagal pri obvladovanju astme in prilagodil odmerek tega zdravila na najmanjši odmerek, ki nadzoruje vašo astmo. Če bo zdravnik menil, da potrebujete manjši odmerek, kot je na voljo z zdravilom Aerivio Spiromax, vam lahko predpiše drug inhalator, ki vsebuje enake zdravilne učinkovine kot zdravilo Aerivio Spiromax, toda z manjšim odmerkom kortikosteroida. Vendar pa števila inhalacij, ki vam ga je predpisal zdravnik, ne spreminjajte brez predhodnega posveta z zdravnikom.

**Če se vaša astma ali dihanje poslabša, takoj obiščite zdravnika.** Če se vam zdi, da bolj piskajoče dihate, imate pogosteje občutek stiskanja v prsnem košu ali če pogosteje potrebujete hitro delujoče 'olajševalno' zdravilo, se morda vaše stanje v prsnem košu slabša in lahko se zgodi, da resno zbolite. Zdravilo Aerivio Spiromax še naprej uporabljajte, vendar ne povečajte števila vdihov. Takoj obiščite zdravnika, saj morda potrebujete dodatno zdravljenje.

#### Navodilo za uporabo

##### Usposabljanje

**Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vas morajo naučiti pravilne uporabe inhalatorja, vključno z učinkovitim jemanjem odmerka. Ta vadba je zelo pomembna, saj zagotovi, da je odmerek, ki ga potrebujete, pravilen. Če vas ni nihče naučil uporabljati inhalatorja, pred prvo uporabo prosite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da vam pokaže, kako morate pravilno uporabljati inhalator.**

Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt morajo od časa do časa tudi preveriti, kako uporabljate svoj pripomoček Spiromax, da se prepričajo, da ga uporabljate pravilno in kot je predpisano. Če zdravila Aerivio Spiromax ne uporabljate pravilno in/ali če ne vdihujete dovolj **močno**, lahko to pomeni, da ne dobite dovolj zdravila v pljuča. Če niste dobili dovolj zdravila v pljuča, to ne bo pomagalo zdraviti astme ali KOPB, kot bi moralo.

#### Priprava zdravila Aerivio Spiromax



Pred **prvo uporabo** zdravila Aerivio Spiromax ga morate na uporabo pripraviti na naslednji način:

- Preverite kazalnik odmerkov, da preverite, če je v inhalatorju 60 inhalacij.
- Na nalepko inhalatorja zabeležite datum, ko ste odprli ovoj iz folije.
- Inhalatorja pred uporabo ni treba pretresti.

### Kako vdihniti zdravilo

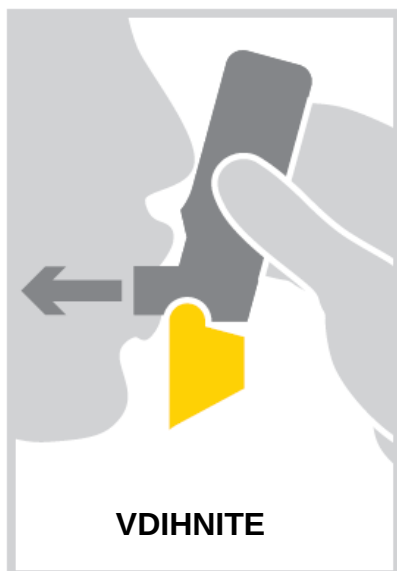
1. **Inhalator držite** tako, da je polprozoren rumeni pokrovček ustnika spodaj. Inhalatorja ne stresajte.



2. Pokrovček ustnika preganite navzdol, da zaslišite en glasen klik, in ga tako odprite. Inhalator je sedaj pripravljen za uporabo.



3. Rahlo izdihnite (dokler vam to še ne predstavlja težave). Ne izdihnite skozi inhalator.
4. Ustnik namestite med zobe. Ustnika ne grizite. Stisnite ustnice okoli ustnika. Ne zamašite zračnika.  
Vdihnite skozi usta tako globoko in močno kot lahko.  
Pomembno je, da vdihnete **silovito**.



5. Dih zadržite 10 sekund ali dokler ga lahko brez težav zadržite.
6. Inhalator vzemite iz ust. Morda boste ob inhaliranju začutili okus.
7. **Nato nežno izdihnite** (ne izdihnite skozi inhalator). **Zaprite pokrovček ustnika.**



Nato si ustno votlino splaknite z vodo, ki jo izpljunete, in/ali si oščetakajte zobe. To lahko pomaga pri preprečevanju kandidoze (glivične okužbe) v ustih in/ali hripavosti.

Ne poskušajte razstaviti inhalatorja oziroma odstraniti ali zasukati pokrovčka ustnika. Pokrovček ustnika je pritrjen na inhalator in ga ne smete sneti. Inhalatorja ne uporabljajte, če je poškodovan ali če se je ustnik ločil od inhalatorja. Pokrovčka ustnika ne odpirajte in zapirajte, razen pri uporabi inhalatorja.

Če ustnik odprete in zaprete, odmerka pa ne inhalirate, ostane odmerek varno shranjen znotraj inhalatorja in pripravljen za naslednjo inhalacijo. Nemogoče je, da bi po nesreči uporabili več zdravila ali dvojni odmerek v eni inhalaciji.

Ustnik naj bo vedno zaprt, razen če nameravate inhalator uporabiti.

#### **Čiščenje inhalatorja**

Inhalator shranjujte na suhem in čistem mestu.

Po potrebi lahko ustnik inhalatorja po uporabi obrišete s suho krpo ali robčkom.

### **Kdaj morate začeti uporabljati novo zdravilo Aerivio Spiromax**

- Kazalnik odmerkov na hrbtni strani pripomočka vam pove, koliko odmerkov (inhalacij) je še ostalo v inhalatorju, začeni s 60 inhalacijami, ko je poln.



- Kazalnik odmerka pokaže število inhalacij, ki je preostalo, samo za soda števila.
- Za inhalacije, ki so preostale, so števila od 20 do 8, 6, 4, 2 napisana z rdečo pisavo na beli podlagi. Ko v okencu vidite rdeča števila, obiščite zdravnika, da si priskrbite nov inhalator.

Opomba:

- Ustnik še naprej klika, tudi ko je inhalator prazen. Če ustnik odprete in zaprete brez inhaliranja, to kazalnik odmerka registrira in odšteje.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Aerivio Spiromax, kot bi smeli**

Pomembno je, da inhalator uporabljate po navodilih. Če po nezgodi uporabite več odmerkov, kot je priporočeno, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Opazili bi lahko, da vaše srce bije hitreje kot običajno in da drhtite. Morda boste imeli tudi omotico, glavobol, šibkost mišic in boleče sklepe.

Če ste preveč odmerkov zdravila Aerivio Spiromax uporabljali dolgo časa, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko preveč zdravila Aerivio Spiromax zmanjša količino steroidnih hormonov, ki nastajajo v vaši nadledvični žlezi.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Aerivio Spiromax**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek uporabite ob običajnem času.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Aerivio Spiromax**

Zelo pomembno je, da zdravilo Aerivio Spiromax vsak dan uporabljate po navodilih. **Nadaljujte z uporabo, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehate. Zdravila Aerivio Spiromax ne nehajte uporabljati in odmerka ne zmanjšajte nenadoma.** To lahko poslabša dihanje.

Nenadno prenehanje jemanja zdravila Aerivio Spiromax ali zmanjšanje odmerka zdravila Aerivio Spiromax lahko (zelo redko) povzroči tudi težave z nadledvično žlezo (oslabljeno delovanje nadledvične žleze), kar včasih povzroči neželene učinke.

Ti neželeni učinki lahko vključujejo kar koli od naslednjega:

- bolečine v trebuhu
- utrujenost in izgubo apetita, občutek siljenja na bruhanje
- bruhanje in drisko
- zmanjšanje telesne mase

- glavobol ali dremavost
- nizko raven sladkorja v krvi
- nizek krvni tlak in epileptične napade (konvulzije)

Če je telo v stresu, na primer zaradi zvišane telesne temperature, poškodbe (npr. zaradi nesreče), okužbe ali kirurškega posega, se lahko oslabiljeno delovanje nadledvične žleze poslabša in pojavijo se lahko zgoraj naštetni neželeni učinki.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Za preprečevanje teh simptomov vam lahko zdravnik predpiše dodatne kortikosteroide v obliki tablet (kot je prednizolon).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Za zmanjšanje možnosti neželenih učinkov vam bo vaš zdravnik predpisal najmanjši odmerek te kombinacije zdravil za nadzorovanje vaše astme ali KOPB.

**Alergijske reakcije: opazite lahko, da se dihanje poslabša takoj po uporabo zdravila Aerivio Spiromax.** Morda boste zelo piskajoče dihal, kašljali ali ostali brez sape. Opazite lahko tudi srbenje, izpuščaj (koprivnico) in oteklost (običajno obraza, ustnic, jezika ali žrela) ali pa nenadoma čutite zelo hitro utripanje srca, omedlevico ali omotico (kar lahko vodi v kolaps ali izgubo zavesti). **Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov ali če se ti pojavijo nenadoma po uporabi zdravila Aerivio Spiromax, takoj prenehajte uporabljati zdravilo Aerivio Spiromax in to takoj povejte zdravniku.** Alergijske reakcije na zdravilo Aerivio Spiromax so občasne (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi neželeni učinki so naštetni spodaj:

##### **Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- glavobol – običajno se izboljša z nadaljevanjem zdravljenja;
- pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu prehladov.

##### **Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- kandidoza (boleči, kremasto-rumeni, dvignjeni predeli) v ustih in grlu Pekoč jezik, hripavost in draženje žrela. Pomaga lahko, če si po vsakem odmerku zdravila splaknete ustno votlino z vodo, ki jo takoj nato izpljunete, in/ali si oščetkate zobe. Zdravnik lahko za zdravljenje kandidoze predpiše dodatno terapijo proti glivicam;
- boleči, otekli sklepi in bolečine v mišicah;
- mišični krči.

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

- pljučnica in bronhitis (okužba pljuč). Zdravniku povejte, če med uporabo zdravila Aerivio Spiromax opazite kar koli od naslednjega, saj so lahko to simptomi okužbe pljuč: zvišano telesno temperaturo ali mrzlico; obilnejše nastajanje sluzi, spremenjeno barvo sluzi; močnejši kašelj ali več težav z dihanjem;
- modrice in zlomi;
- vnetje sinusov (sinusitis, občutek napetosti ali polnosti nosu, lic in predela za očmi, včasih z utripajočo bolečino);
- znižanje ravni kalija v krvi (srčni utrip lahko postane neenakomeren, mišična oslabelost, krči).

### **Občasni (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- zvišanje ravni sladkorja (glukoze) v krvi (hiperglikemija) Če imate sladkorno bolezen, bodo morda potrebne pogostejše kontrole krvnega sladkorja; prav tako boste morda morali prilagoditi svojo običajno terapijo za sladkorno bolezen;
- katarakta (motnjava očesne leče);
- zelo hitro utripanje srca (tahikardija);
- občutek drhtenja (tremor) in hiter ali nereden srčni utrip (palpitacije) – ti neželeni učinki so običajno neškodljivi in se med nadaljevanjem zdravljenja zmanjšajo;
- bolečine v prsnem košu;
- občutek zaskrbljenosti (čeprav se ta učinek običajno pojavi pri otrocih, ki se jim predpiše ta kombinacija zdravil v manjši jakosti);
- motnje spanja;
- alergijski kožni izpuščaj.

### **Redki (pojaviijo se lahko pri do 1 od 1.000 bolnikov)**

- **Poslabšanje težav z dihanjem ali piskajočega dihanja takoj po uporabi zdravila Aerivio Spiromax.** Če se to zgodi, **prenehajte uporabljati inhalator z zdravilom Aerivio Spiromax.** Uporabite hitro delujoče "olajševalno" zdravilo, ki vam pomaga dihati, **in o tem takoj obvestite svojega zdravnika.**
- Zdravilo Aerivio Spiromax lahko vpliva na normalno nastajanje steroidnih hormonov v telesu, zlasti če dalj časa jemljete visoke odmerke. Ti učinki vključujejo:
  - upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih
  - tanjšanje kosti
  - glavkom
  - pridobivanje telesne mase
  - okrogel (lunast) obraz (Cushingov sindrom)

Zdravnik vas bo redno pregledoval za te neželene učinke in zagotovil, da uporabljate najmanjši odmerek te kombinacije zdravil za nadzorovanje astme.

- vedenjske spremembe, kot je neobičajna aktivnost in razdražljivost (čeprav se ti učinki običajno pojavijo pri otrocih, ki se jim predpiše ta kombinacija zdravil v manjši jakosti);
- neenakomerno ali nepravilno bitje srca ali dodatni srčni utrip (aritmije). Povedati morate zdravniku, vendar ne nehajte uporabljati zdravila Aerivio Spiromax, dokler vam tega ne naroči zdravnik;
- glivična okužba požiralnika, ki lahko povzroči težave pri požiranju.

### **Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, vendar se lahko pojavijo:**

- depresija ali agresija (čeprav je bolj verjetno, da se bodo ti učinki pojavili pri otrocih, ki se jim predpiše ta kombinacija zdravil v manjši jakosti);
- zamegljen vid.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Aerivio Spiromax**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki inhalatorja, poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. **Pokrovček ustnika naj bo po odstranitvi ovoja iz folije zaprt.**
- **Uporabite v 3 mesecih od odstranitve ovoja iz folije.** Datum odprtja ovoja iz folije zabeležite na nalepki na inhalatorju.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Aerivio Spiromax

- Zdravilni učinkovini sta salmeterol in flutikazonpropionat. 1 odmerjeni odmerek vsebuje 50 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 500 mikrogramov flutikazonpropionata. Vsak dostavljeni odmerek (odmerek iz ustnika) vsebuje 45 mikrogramov salmeterola (v obliki salmeterolijevega ksinafoata) in 465 mikrogramov flutikazonpropionata.
- Druga sestavina zdravila je laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Aerivio Spiromax vsebuje laktozo").

### Izgled zdravila Aerivio Spiromax in vsebina pakiranja

Zdravilo Aerivio Spiromax je prašek za inhaliranje.

En inhalator zdravila Aerivio Spiromax vsebuje 60 inhalacij in ima belo telo s polprozornim rumenim pokrovčkom ustnika.

Pakiranje vsebuje 1 inhalator ali 3 inhalatorje. Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

### Izdelovalec

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

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

(Samo za Poljsko) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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**

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

**Deutschland**  
**Teva GmbH**  
**Tel: +49 731 402 08**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Norge**  
**Teva Norway AS**  
**Tlf: +47 6677 55 90**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano mesec LLLL.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet