

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aerivio Spiromax 50 микрограма/500 микрограма прах за инхалация

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена доза съдържа 50 микрограма салметерол (salmeterol) (под формата на салметеролов ксинафоат) и 500 микрограма флутиказонов пропионат (fluticasone propionate).

Всяка доставена доза (дозата от мундшука) съдържа 45 микрограма салметерол (под формата на салметеролов ксинафоат) и 465 микрограма флутиказонов пропионат.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка доза съдържа около 10 милиграма лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация

Бял прах

Бял инхалатор с полупрозрачно жълто капаче на мундшука

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aerivio Spiromax е показан за употреба само при възрастни на 18 години и повече.

Астма

Aerivio Spiromax е показан за редовно лечение на пациенти с тежка форма на астма, при които е подходящо използването на комбиниран продукт (инхалаторен кортикостероид и дългодействащ β_2 агонист):

- пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с комбиниран продукт с по-ниска дозировка на кортикостероида
- или
- пациенти, при които вече е постигнат контрол с висока доза инхалаторен кортикостероид и дългодействащ β_2 агонист.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Aerivio Spiromax е показан за симптоматично лечение на пациенти с ХОББ, с FEV_1 <60% от предвидения нормален (преди прилагане на бронходилататор) и анамнеза за повтарящи се обостряния, които имат значими симптоми въпреки редовна бронходилататорна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Aerivio Spiromax е показан само при възрастни на 18 и повече години.

Aerivio Spiromax не е показан за употреба при деца на 12 и по-малко години или при юноши на възраст от 13 до 17 години.

Дозировка

Начин на приложение: Инхалаторно приложение

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че Aerivio Spiromax трябва да се използва ежедневно за постигане на оптимална полза, дори когато нямат симптоми.

На пациентите редовно трябва да се прави преоценка на състоянието от лекар, така че дозата на салметерол/флутиказон прах за инхалация, която приемат, да остане оптимална и да се променя само по лекарско предписание. **Дозата трябва да се титрира до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите.** Aerivio Spiromax не се предлага на пазара с количество на активните вещества, по-ниско от 50/500 микрограма. Когато е целесъобразно да се титрира до по-ниска доза, каквато не се предлага за Aerivio Spiromax, се налага смяна с алтернативна комбинация с фиксирани дози салметерол и флутиказонов пропионат, която да съдържа по-ниска доза инхалаторен кортикостероид.

На пациентите трябва да се дава салметерол/флутиказонов пропионат инхалатор с такова количество на активните вещества, което да съответства на подходящата за тежестта на заболяването доза флутиказонов пропионат. Aerivio Spiromax е подходящ за употреба само при лечението на пациенти с тежка астма. Ако конкретен пациент се нуждае от дозировка извън препоръчителната схема, трябва да се предпишат подходящи дози β_2 агонист и/или кортикостероид.

Препоръчителни дози:

Астма

Възрастни на 18 и повече години.

Една инхалация с 50 микрограма салметерол и 500 микрограма флутиказонов пропионат два пъти дневно.

След като се постигне контрол на астмата, лечението трябва да се преразгледа и да се обмисли дали пациентът трябва да премине на лечение с алтернативна комбинация с фиксирани дози салметерол и флутиказонов пропионат, съдържаща по-ниска доза инхалаторен кортикостероид и накрая на лечение само с инхалаторен кортикостероид. Важно е редовно да се преглеждат пациентите при преминаването на терапия с по-ниска доза кортикостероид.

Не е установено конкретно предимство в сравнение с лечението само с инхалаторен флутиказонов пропионат като начална поддържаща терапия, когато липсват един или два от критериите за тежест. Като цяло инхалаторните кортикостероиди остават лечение от първа линия при повечето пациенти.

Aerivio Spiromax е само за лечение на пациенти с тежка астма. Той не трябва да се използва за лечение на пациенти с лека или умерена по тежест астма или за започване на лечение при пациенти с тежка астма, освен ако преди това не е била установена необходимост от лечение с такава висока доза кортикостероид заедно с дългодействащ β_2 агонист.

Aerivio Spiromax не е предназначен за лечение на астма, когато комбинацията с фиксирани дози салметерол и флутиказонов пропионат е необходимо да се използва за първи път. Пациентите трябва да започват лечение с комбинация с фиксирани дози, съдържаща по-ниска доза кортикостероид и след това да се направи възходящо титриране на дозата, по отношение на дозата кортикостероид, докато се постигне контрол на астмата. След постигане на контрол на астмата пациентите трябва да бъдат преглеждани редовно и дозата на инхалаторния кортикостероид трябва да се титрира низходящо така, че да се поддържа контрол на заболяването.

Препоръчва се да се установи подходящата доза на инхалаторния кортикостероид преди да се използва някаква комбинация с фиксирани дози при пациенти с тежка астма.

Педиатрична популация

Aerivio Spiromax не се препоръчва за употреба нито при деца на възраст 12 или по-малко години, нито при юноши на възраст от 13 до 17 години. Безопасността и ефикасността на Aerivio Spiromax при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени.

Липсват данни.

ХОББ

Една инхалация с 50 микрограма салметерол и 500 микрограма флутиказонов пропионат два пъти дневно.

Специални групи пациенти

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или при пациенти с бъбречно увреждане.

Няма данни относно използването на Aerivio Spiromax при пациенти с чернодробно увреждане.

Начин на приложение/Инструкции за употреба

Устройството Spiromax представлява задействащ се от дишането, работещ с помощта на инспираторния поток инхалатор, което означава, че активните вещества се доставят до дихателните пътища, когато пациентът вдишва през мундшука. Установено е, че пациенти с тежка астма и ХОББ са в състояние да генерират достатъчен инспираторен поток, когато вдишват силно през устройството Spiromax, за да дадат възможност да се достави необходимата терапевтична доза до белите дробове (вж. също точка 5.1 – последните пет абзаца).

Необходимо обучение

Aerivio Spiromax трябва да се използва правилно, за да се постигне ефективно лечение. Затова пациентите трябва да се съветват да четат внимателно листовката за пациента и да спазват инструкциите за употреба, които са описани подробно в листовката. На всички пациенти трябва да се осигури обучение от предписващия медицински специалист за това как да използват Aerivio Spiromax. Целта е да се гарантира, че те разбират как правилно да използват инхалатора, и че разбират нуждата да вдишат силно, когато инхалират, за да получават необходимата доза. Важно е да се вдиша силно, за да се осигури оптимално дозиране.

Използването на Aerivio Spiromax следва три прости стъпки: отваряне, вдишване и затваряне, които са описани по-долу.

Отваряне: Дръжте Spiromax с капачето на мундшука надолу и отворете капачето на мундшука като го натиснете надолу, докато се отвори напълно, при което се чува щракване.

Дишане: Издишайте леко (доколкото Ви е комфортно). Не дишайте през инхалатора. Поставете мундшука между зъбите, с устни затворени около мундшука, не хапете мундшука на инхалатора. Вдишайте **силно** и дълбоко през мундшука. Извадете устройството Spiromax от устата и задръжте дишането в продължение на 10 секунди или толкова дълго, колкото е комфортно.

Затваряне: Издишайте леко и затворете капачето на мундшука.

Пациентите никога не трябва да запушват вентилационните отвори или да издишват през устройството Spiromax, когато се подготвят за стъпката "Дишане". Не е необходимо пациентите да разклащат инхалатора преди употреба.

Пациентите трябва да се съветват да изплакват устата си с вода и да я изплюват и/или да си измиват зъбите с четка след инхалацията (вж. точка 4.4)

Пациентите могат да усетят вкус, когато използват Aerivio Spiromax, което се дължи на помощното средство лактоза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Aerivio Spiromax следва да се използва само при пациенти с тежка астма. Не трябва да се използва за лечение на остри астматични симптоми, за които е необходим бронходилататор с бързо и кратко действие. Пациентите трябва да бъдат посъветвани винаги да носят със себе си своя инхалатор, който използват за облекчаване при остър астматичен пристъп.

Лечението на пациентите не трябва да започва с Aerivio Spiromax по време на пристъп или при значително или остро влошаване на астмата.

Възможно е по време на лечението с Aerivio Spiromax да се появят сериозни, свързани с астмата нежелани събития и обостряния. Пациентите трябва да се посъветват да продължат лечението, но да потърсят медицинска помощ, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат след започване на лечение с Aerivio Spiromax.

Повишената нужда от облекчаващи лекарства (бронходилататори с кратко действие) или по-слабият отговор към облекчаващите лекарства показват влошаване на контрола на астмата, при което пациентите трябва да бъдат прегледани от лекар.

Неочакваното и прогресиращо влошаване на контрола на астмата може да е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде подложен на спешен медицински преглед. Трябва да се обмисли повишаване на дозата на кортикостероида.

След като симптомите на астмата са под контрол, може да се обмисли постепенно понижаване на дозата на инхалаторния кортикостероид и съответно смяна с алтернативна комбинация с фиксирани дози салметерол и флутиказонов пропионат, съдържаща по-ниска доза инхалаторен кортикостероид. Важно е пациентите да се преглеждат редовно при преминаването на терапия с по-ниска доза кортикостероид. Трябва да се използва най-ниската доза инхалаторен кортикостероид.

ХОББ

При пациентите с ХОББ, които имат обостряния, обикновено е показано лечение със системни кортикостероиди, затова пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят медицинска помощ, ако симптомите се влошат по време на лечението с Aerivio Spiromax.

Спиране на лечението:

Лечението с Aerivio Spiromax не трябва да се спира внезапно при пациенти с астма поради риск от обостряне. Дозата трябва да се намали постепенно под лекарски надзор. При пациенти с ХОББ спирането на лечението може да бъде свързано и със симптоматична декомпенсация и трябва да става под лекарски надзор.

Внимание при специални заболявания

Aerivio Spiromax трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза и гъбични, вирусни и други инфекции на дихателните пътища. Своевременно трябва да се започне подходящо лечение, ако има показания за такова.

Рядко Aerivio Spiromax може да причини сърдечни аритмии, напр. суправентрикуларна тахикардия, екстрасистоли и предсърдно мъждене, и леко преходно намаляване на калия в серума при високи

терапевтични дози. Aerivio Spiromax трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежки сърдечносъдови заболявания или нарушения на сърдечния ритъм и при пациенти със захарен диабет, тиреотоксикоза, некоригирана хипокалиемия или пациенти, предразположени към ниски нива на калий в серума.

Има много редки съобщения за повишаване на нивата на кръвната захар (вж. точка 4.8) и това трябва да се има предвид, когато се предписва на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

Парадоксален бронхоспазм

Възможно е да се развие парадоксален бронхоспазм с незабавно засилване на хриптенето и задуха след прилагане. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бронходилататори с бързо действие и трябва да се лекува незабавно. Приемът на Aerivio Spiromax трябва да се преустанови незабавно, пациентът трябва да се прегледа и ако е необходимо да се приложи алтернативна терапия.

Бета-2 адренорецепторни агонисти

Има съобщения за фармакологични ефекти на лечението с β_2 агонист като тремор, палпитации и главоболие, но те обикайно са преходни и отслабват успоредно с редовния прием на лекарството.

Системни ефекти

Възможно е да се проявят системни ефекти на инхалаторните кортикостероиди, особено ако се прилагат при високи дози продължително време. Вероятността за поява на тези ефекти е много по-малка в сравнение с пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, потискане на надбъбречната функция, намаляване на костната минерална плътност, катаракта и глаукома, и по-рядко - спектър от психологични или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия или агресия (особено при деца) (вж. подзаглавие Педиатрична популация по-долу за информация относно системните ефекти на инхалаторните кортикостероиди при деца и юноши). **По тази причина е важно пациентите да се преглеждат периодично и дозата на инхалаторния кортикостероид да се намалява до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.**

Функция на надбъбречната жлеза

Продължителното лечение на пациенти с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на функцията на надбъбречните жлези и остра надбъбречна криза. Описани са и много редки случаи на потискане на функцията на надбъбречната жлеза и остра надбъбречна криза при дози флутиказонов пропионат между 500 и по-малко от 1 000 микрограма. Ситуации, които потенциално биха отключили остра надбъбречна криза, включват травма, хирургична операция, инфекция или всяко бързо намаляване на дозата. Симптомите, с които тя се проявява, обикновено са слаби и могат да включват анорексия, коремна болка, загуба на тегло, умора, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, замъгляване на съзнанието, хипогликемия и гърчове. Трябва да се обмисли допълнително покриване със системен кортикостероид през периоди на стрес или при елективна хирургична интервенция.

Ползите от инхалаторната терапия с флутиказонов пропионат трябва да намалят до минимум нуждата от перорални стероиди, но пациентите, които преминават от лечение с перорални стероиди е възможно да останат с повишен риск от нарушения на надбъбречния резерв за по-продължително време. По тази причина тези пациенти трябва да бъдат лекувани с особено внимание и е необходимо редовно проследяване на надбъбречната функция. Възможно е пациенти, които в миналото са имали нужда от висока доза кортикостероид за спешна терапия, също да са с повишен риск. Тази възможност за остатъчно нарушение винаги трябва да се има предвид при спешни и елективни ситуации, които е вероятно да доведат до стрес и трябва да се обмисли прилагането на подходящо лечение с кортикостероид. Степента на надбъбречното увреждане може да налага консултация със специалист преди елективни процедури.

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Ритонавир може да повиши значително концентрацията на флутиказонов пропионат в плазмата. Затова трябва да се избягва едновременната им употреба, освен ако потенциалната полза за пациента

не надвишава риска от нежелани реакции на системните кортикостероиди. Също така при комбиниране на флутиказонов пропионат с други мощни инхибитори на CYP3A има повишен риск от системни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на системен кетоназол значително повишава системната експозиция на салметерол. Това може да доведе до нарастване честотата на системните ефекти (например удължаване QTc-интервала и палпитации). По тази причина трябва да се избягва съпътстващото лечение с кетоназол или други мощни инхибитори на CYP3A4, освен ако ползата надхвърля потенциално повишения риск от системни нежелани реакции при лечението със салметерол (вж. точка 4.5).

Инфекции на дихателните пътища

Има повече съобщения за инфекции на долните дихателни пътища (особено пневмония и бронхит) в проучването TORCH при пациенти с ХОББ, получаващи салметерол/флутиказонов пропионат 50/500 микрограма два пъти дневно в сравнение с плацебо, както и в проучвания SCO40043 и SCO100250, сравняващи по-ниската доза салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно (доза, неразрешена за употреба при ХОББ) със само салметерол 50 микрограма два пъти дневно (вж. точка 4.8 и точка 5.1). При всички проучвания е наблюдавана сходна честота на пневмониите в групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат. При проучването TORCH, пациентите в старческа възраст, пациентите с по-нисък индекс на телесната маса ($<25 \text{ kg/m}^2$) и пациентите с много тежко заболяване ($\text{FEV}_1 < 30\%$ от предвидения) са били с по-висок риск от развитие на пневмония, независимо от лечението.

Лекарите трябва да останат бдителни за възможността за развитие на пневмония и други инфекции на долните дихателни пътища при пациенти с ХОББ, тъй като клиничните характеристики на такива инфекции и обостряния често се припокриват. Ако пациент с тежка форма на ХОББ е преживял пневмония, трябва да се преоцени лечението с Aerivio Spiromax.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдавано е увеличение на честотата на пневмония, включително пневмония, изискваща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които получават инхалаторни кортикостероиди. Има известни данни за повишен риск от пневмония с увеличаване на дозата на стероида, но не са представени убедителни доказателства в хода на всичките проучвания.

Липсват убедителни клинични доказателства за разлики в класа, относно степента на риск от пневмония, при различните продукти, съдържащи инхалаторен кортикостероид.

Лекарите трябва да останат бдителни за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничните характеристики на такива инфекции се припокриват със симптомите на обостряне на ХОББ. Ако пациент с тежка форма на ХОББ е преживял пневмония, трябва да се преоцени лечението с Aerivio Spiromax.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват активно тютюнопушене, старческа възраст, нисък индекс на телесната маса (BMI) и тежка форма на ХОББ.

Етнически популации

Данните от едно голямо клинично проучване (Многоцентрово Салметерол проучване за астма Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART)) предполагат, че пациентите афроамериканци са с повишен риск от тежки събития, свързани с дихателната система, или смърт, когато употребяват салметерол в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Не е известно дали това се дължи на фармакогенетични или други фактори. По тази причина на пациентите с африкански или афро-карибски произход трябва да се препоръча да продължат лечението, но да потърсят медицинска помощ, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат по време на лечение с Aerivio Spiromax.

Педиатрична популация

Aerivio Spiromax не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.2). Трябва, обаче, да се отбележи, че децата и юношите на възраст под 16 години, които приемат високи дози флутиказонов пропионат (обичайно $\geq 1\,000$ микрограма/ден) е възможно да са с особен риск. Възможно е да се проявят системни ефекти на кортикостероидите, особено ако се прилагат във високи дози продължително време. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, потискане на надбъбречната функция, остра надбъбречна криза и забавяне на растежа при деца и юноши и по-рядко - спектър от психологични или поведенчески ефекти, включително психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, безпокойство, депресия или агресия. Трябва да се обмисли детето или юношата да се насочи към специалист педиатър-пулмолог. Препоръчително е ръстът на децата, получаващи продължително лечение с инхалаторни кортикостероиди, да се следи редовно. Дозата на инхалаторния кортикостероид трябва да се понижи до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.

Инфекции на устната кухина

Поради наличието на компонента флутиказонов пропионат е възможно при някои пациенти да се появи пресипналост на гласа и кандидоза на устата и гърлото, и рядко на хранопровода. Пресипналостта и появата на кандидоза на устата и гърлото могат да бъдат овладени чрез изплакване на устата с вода и изплюването ѝ и/или миене с четка на зъбите след употребата на продукта. Симптоматичната кандидоза на устата и гърлото може да се лекува с локална противогъбична терапия, като едновременно продължава и приемът на Aerivio Spiromax.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с тежка непоносимост към лактоза трябва да използват това лекарство внимателно, а тези с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Помощното вещество лактоза може да съдържа малки количества млечни протеини, които могат да предизвикат алергични реакции при онези пациенти, които имат тежка свръхчувствителност или алергия към млечен протеин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефекта на салметерол. Както неселективните, така и селективните β -блокери трябва да се избягват, освен ако няма сериозни причини за употребата им. Лечението с β_2 агонисти може да доведе до потенциално тежка хипокалиемия. Препоръчва се особено внимание при остра тежка астма, тъй като този ефект може да бъде засилен от съпътстващо лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици.

Съпътстващата употреба на други лекарствени продукти, които съдържат β -адренергични съставки, могат да имат потенциално адитивен ефект.

Салметерол

Моцни CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на кетоконазол (400 mg перорално един път дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци в продължение на 7 дни води до значително повишаване на плазмената експозиция на салметерол (1,4 пъти C_{max} и 15 пъти AUC). Това може да доведе до увеличаване на честотата на други системни ефекти от лечението със салметерол (напр. удължаване на QTc интервала и палпитации), в сравнение с лечение само със салметерол или само с кетоконазол (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху кръвното налягане, сърдечната честота, кръвната захар и нивата на калий в кръвта. Едновременното приложение с кетоконазол не повишава елиминационния полуживот на салметерол и не увеличава кумулирането на салметерол при многократно приложение.

Трябва да се избягва едновременно приложение на кетоконазол, освен ако ползата не надхвърля потенциално повишения риск от системни ефекти при лечението със салметерол. Очаква се да съществува подобен риск за взаимодействие с други мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, телитромицин, ритонавир).

Умерени CYP 3A4 инхибитори

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg перорално три пъти дневно) и салметерол (50 микрограма инхалирани два пъти дневно) при 15 здрави доброволци в продължение на 6 дни води до леко, но статистически незначимо повишаване на експозицията на салметерол (1,4 пъти C_{max} и 1,2 пъти AUC). Едновременното приложение с еритромицин не е свързано с никакви сериозни нежелани ефекти.

Флутиказонов пропионат

При нормални обстоятелства плазмената концентрация на флутиказонов пропионат след инхалаторно приложение е ниска, което се дължи на интензивен метаболизъм при първо преминаване и високия системен клирънс, които се медираят от цитохром P450 3A4 в червата и черния дроб. Следователно, малко вероятни са клинично значими лекарствени взаимодействия, медирирани от флутиказонов пропионат.

При едно проучване на взаимодействията при здрави доброволци на интраназално приложение на флутиказонов пропионат, ритонавир (много мощен цитохром P450 3A4 инхибитор) 100 mg два пъти дневно увеличава плазмените концентрации на флутиказонов пропионат няколко стотин пъти, в резултат на което значително се понижават серумни концентрации на кортизол. Липсва информация за такова взаимодействие при инхалаторен флутиказонов пропионат, но се очаква значително нарастване на плазмените нива на флутиказонов пропионат. Има съобщения за случаи на синдром на Cushing и потискане на надбъбречната функция. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава повишения риск от нежелани ефекти на системните глюкокортикостероиди.

В едно малко проучване при здрави доброволци, малко по-слабият инхибитор на CYP3A, кетоконазол повишава експозицията на флутиказонов пропионат след еднократно вдишване със 150%. Това е довело до по-голямо понижаване на плазмения кортизол в сравнение с флутиказонов пропионат самостоятелно. Едновременното лечение с други мощни CYP3A инхибитори, като итраконазол и умерени CYP3A инхибитори като еритромицин, се очаква също да повиши системната експозиция на флутиказонов пропионат и риска от системни нежелани ефекти. Препоръчва се повишено внимание и ако е възможно трябва да се избягва продължително лечение с такива лекарства.

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на CYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличавания риск от системни кортикостероидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на салметерол и флутиказонов пропионат. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след прилагане на β_2 адренорецепторен агонист и глюкокортикостероиди (вж. точка 5.3).

Приложението на Aerivio Spiromax при бременни жени трябва да се има предвид само ако очакваната полза за майката е по-голяма от всякакви възможни рискове за плода.

При лечението на бременни жени трябва да се използва най-ниската ефективна доза флутиказонов пропионат, която е необходима за поддържане на адекватен контрол над астмата.

Кърмене

Не е известно дали салметерол и флутиказонов пропионат/метаболитите се екскретират в кърмата.

Изследвания са показали, че салметерол и флутиказонов пропионат, и техните метаболити се екскретират в млякото на кърмещи плъхове.

Не може да се изключи риск за кърмени новородени/кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Aerivio Spiromax като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта при хора. Проучванията при животни, обаче, не са показали ефекти на салметерол или флутиказонов пропионат върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Aerivio Spiromax не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Тъй като Aerivio Spiromax съдържа салметерол и флутиказонов пропионат, могат да се очакват нежелани реакции от вид и тежест, присъщи на всяко от активните вещества. Не се наблюдават допълнителни нежелани реакции след едновременно приложение на двете активни вещества.

Нежеланите реакции, които се свързват със салметерол/флутиказонов пропионат са представени по-долу, изброени по системо-органни класове и честота. Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата). Честотите са получени от данните от клинични изпитвания. Честотата при плацебо не е взета предвид.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидоза на устата и гърлото	Чести
	Пневмония (при пациенти с ХОББ)	Чести ^{1,3,5}
	Бронхит	Чести ^{1,3}
	Езофагеална кандидоза	Редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност със следните прояви:	
	Кожни реакции на свръхчувствителност	Нечести
	Ангиоедем (главно на лицето и орофарингеален оток)	Редки
	Респираторни симптоми (диспнея)	Нечести
	Респираторни симптоми (бронхоспазъм)	Редки
	Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	Редки

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на ендокринната система	Синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, Потискане на надбъбречната функция, забавяне на растежа при деца и юноши, намалена костна минерална плътност	Редки ⁴
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия Хипергликемия	Чести ³ Нечести ⁴
Психични нарушения	Безпокойство Нарушения на съня Поведенчески промени, включително психомоторна хиперактивност и раздразнимост (предимно при деца) Депресия, агресия (предимно при деца)	Нечести Нечести Редки С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор	Много чести ¹ Нечести
Нарушения на очите	Катаракта Глаукома	Нечести Редки ⁴
Сърдечни нарушения	Палпитации Тахикардия Сърдечни аритмии (включително надкамерна тахикардия и екстрасистоли) Предсърдно мъждене Стенокардия	Нечести Нечести Редки Нечести Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит Дразнене на гърлото Пресипналост/дисфония Синуит Парадоксален бронхоспазм	Много чести ^{2,3} Чести Чести Чести ^{1,3} Редки ⁴
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Контузии	Чести ^{1,3}

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи	Чести
	Травматични фрактури	Чести ^{1,3}
	Артралгия	Чести
	Миалгия	Чести

1. Съобщавани често при плацебо
2. Съобщавани много често при плацебо
3. Съобщавани в хода на едно проучване за ХОББ в продължение на 3 години
4. Вижте точка 4.4
5. Вижте точка 5.1.

Описание на избрани нежелани реакции

Има съобщения за фармакологични ефекти при лечение с β_2 агонист като тремор, палпитации и главоболие, но те обикновено са преходни и отслабват успоредно с редовния прием на медикамента.

Възможно е да се развие парадоксален бронхоспазм с незабавно засилване на хриптенето и задуха след приложение. Парадоксалният бронхоспазм се повлиява от бронходилататори с бързо действие и трябва да се лекува незабавно. Приемът на Aerivio Spiromax трябва да се преустанови незабавно, пациентът трябва да се прегледа и ако е необходимо да се приложи алтернативна терапия.

Поради наличието на компонента флутиказонов пропионат е възможно при някои пациенти да се появи пресипналост на гласа и кандидоза на устата и гърлото, и рядко на хранопровода. Пресипналост и поява на кандидоза в устата и гърлото могат да бъдат овладяни чрез изплакване на устата с вода и изплюването ѝ и/или миене с четка на зъбите след употребата на продукта. Симптоматичната кандидоза на устата и гърлото може да се лекува с локална противогъбична терапия, като едновременно се продължава приемът на Aerivio Spiromax.

Педиатрична популация

Aerivio Spiromax не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.2). Възможните нежелани системни ефекти в тези възрастови групи включват синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, потискане на надбъбречната функция и забавяне на растежа при деца и юноши (вж. точка 4.4). Възможно е децата да изпитват безпокойство, нарушение на съня и поведенчески промени, включително хиперактивност и раздразнителност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични изпитвания относно предозиране с Aerivio Spiromax, обаче данни за предозиране с двете активни вещества са представени по-долу:

Салметерол

Признаците и симптомите на предозиране със салметерол са замаяност, повишаване на систолното кръвно налягане, тремор, главоболие и тахикардия. Ако се налага спиране на лечението с Aerivio Spiromax поради предозиране с β агониста, компонент на лекарствения продукт, трябва да се обмисли

осигуряване на подходяща заместваща стероидна терапия. Освен това е възможно развитие на хипокалиемия и затова серумните нива на калия трябва да се проследяват. Трябва да се има предвид заместващо лечение с калий.

Флутиказонов пропионат

Остро: Острото инхалиране на дози флутиказонов пропионат, по-високи от препоръчителните, може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция. Това не налага спешни мерки, тъй като надбъбречната функция се възстановява в рамките на няколко дни, както може да се докаже с измервания на плазмения кортизол.

Хронично предозиране: Трябва да се проследява надбъбречният резерв и може да се наложи лечение със системен кортикостероид. След стабилизиране, лечението трябва да се продължи с препоръчителната доза инхалаторен кортикостероид. Вижте точка 4.4 „Функция на надбъбречната жлеза“.

В случаи на едновременно остро и хронично предозиране с флутиказонов пропионат, лечението с Acrivio Spiromax трябва да продължи с доза, подходяща за контрол на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергични средства, АТС код: R03AK06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Acrivio Spiromax съдържа салметерол и флутиказонов пропионат, които имат различни начини на действие.

Съответните механизми на действие на двете активни вещества са разгледани по-долу.

Салметерол:

Салметерол е селективен дългодействащ (12 часа) β_2 адренорецепторен агонист с дълга странична верига, която се свързва с мястото за свързване на рецептора извън клетката.

Салметерол води до бронходилатация с по-голяма продължителност, достигаща до най-малко 12 часа, в сравнение с препоръчителните дози конвенционални краткодействащи β_2 агонисти.

Флутиказонов пропионат:

Инхалаторно приложеният флутиказонов пропионат в препоръчителните дози има глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до намаляване на симптомите и обострянията на астмата, с по-малко странични ефекти, отколкото когато кортикостероидите се прилагат системно.

Клинична ефикасност и безопасност

Описаните по-долу проучвания (GOAL, TORCH и SMART) са проведени със същата комбинация с фиксирани дози салметеролов ксинафоат и флутиказонов пропионат, но е проучен продукт, разрешен за употреба по-рано. Описаните проучвания не са проведени с Acrivio Spiromax.

Салметерол/флутиказонов пропионат - клинични проучвания при астма

Проучване с продължителност дванадесет месеца (Постигане на оптимален контрол на астма Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), при 3 416 възрастни и юноши с персистираща астма сравнява безопасността и ефикасността на салметерол/флутиказонов пропионат спрямо инхалаторен кортикостероид (флутиказонов пропионат) самостоятелно, за да се определи дали целите на лечението на астмата са постижими. Дозата постепенно се увеличава на всеки 12 седмици, докато се

постигне *пълнен контрол*** или се достигне най-високата доза от изпитваното лекарство. GOAL показва, че повече пациенти на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат са постигнали контрол над астмата в сравнение с пациенти, лекувани с инхалаторен кортикостероид (ИКС) самостоятелно и този контрол е постигнат при по-ниска доза кортикостероид.

Добре контролирана астма* се постига по-бързо със салметерол/флутиказонов пропионат, отколкото само с ИКС. Продължителността на лечение, когато 50% от участниците достигат първата си индивидуална *добре контролирана* седмица, е 16 дни за групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат в сравнение с 37 дни за групата на лечение с ИКС. В подгрупата на пациенти с астма, нелекувани досега със стероиди, продължителността на лечението до достигане на индивидуалната *добре контролирана* седмица е 16 дни в групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат в сравнение с 23 дни в групата на лечение с ИКС.

Общите резултати от изследването показват:

Процент на пациентите, постигнали добре контролирана астма* (ДК) и пълен контрол** (ПК) на астмата в продължение на 12 месеца				
Лечение преди проучването	Салметерол/ФП		ФП	
	ДК	ПК	ДК	ПК
Без ИХК (само БАКД)	78%	50%	70%	40%
Ниска доза ИКС (≤ 500 микрограма БДП или еквивалент/ден)	75%	44%	60%	28%
Средна доза ИКС (> 500 микрограма до 1 000 микрограма БДП или еквивалент/ден)	62%	29%	47%	16%
Сборни резултати от трите нива на лечение	71%	41%	59%	28%

*Добре контролирана астма - по-малко от или равно на 2 дни със скор на симптомите по-висок от 1 (скор на симптомите 1 се дефинира като "симптоми за един кратък период от време през деня"), употреба на БАКД през 2 или по-малко дни и 4 или по-малко случая/седмица, по-висок или равен на 80% от предвидения сутрешен върхов експираторен дебит, липса на събуждане през нощта, липса на обострян timer и липса на странични ефекти, които да налагат промяна в терапията

**Пълен контрол на астма - никакви симптоми, без употреба на БАКД, по-висок или равен на 80% от предвидения сутрешен върхов експираторен дебит, липса на събуждане през нощта, липса на обострян timer и липса на странични ефекти, които да налагат промяна в терапията

Резултатите от това проучване показват, че салметерол/флутиказонов пропионат 50/100 микрограма два пъти дневно може да се обмисля като първоначална поддържаща терапия при пациенти с умерена персистираща астма, при които бързият контрол се счита за основен (вж. точка 4.2).

Едно двойнослепо, рандомизирано проучване с паралелни групи при 318 пациенти с персистираща астма на възраст ≥ 18 години оценява безопасността и поносимостта на прилагането на две инхалации два пъти дневно (двойна доза) салметерол/флутиказонов пропионат в продължение на две седмици. Проучването показва, че удвояването на инхалациите на всеки от видовете салметерол/флутиказонов пропионат с различно количество на активните вещества в продължение на до 14 дни води до леко увеличение на свързаните с β агониста нежелани реакции (тремор- 1 пациент [1%] спрямо 0, палпитации - 6 [3%] спрямо 1 [$<1\%$], мускулни крампи - 6 [3%] спрямо 1 [$<1\%$]) и подобна честота на свързаните с инхалаторния кортикостероид нежелани реакции (напр. орална кандидиоза- 6 [6%] спрямо 16 [8%], пресипнал глас - 2 [2%] спрямо 4 [2%]) в сравнение с една инхалация два пъти дневно. Лекото увеличение на свързаните с β агониста нежелани събития трябва да се има пред вид, ако лекарят обмисля удвояване на дозата на салметерол/флутиказонов пропионат при възрастни пациенти, които изискват допълнително краткотрайно (до 14 дни) лечение с инхалаторни кортикостероиди.

Салметерол/флутиказонов пропионат - клинични проучвания при ХОББ

TORCH е едно 3-годишно проучване, оценяващо ефекта на лечението със салметерол/флутиказонов пропионат прах за инхалация 50/500 микрограма два пъти дневно, салметерол прах за инхалация 50 микрограма два пъти дневно, флутиказонов пропионат (ФП) прах за инхалация 500 микрограма два пъти дневно или плацебо върху общата смъртност при пациенти с ХОББ. Пациенти с ХОББ на изходното ниво (преди апликация на бронходилататор) с $FEO_1 < 60\%$ от предвидената нормална стойност са рандомизирани на двойнослепо лечение. По време на проучването е разрешено на пациентите да приемат обичайното си лечение за ХОББ с изключение на други инхалаторни кортикостероиди, бронходилататори с дълго действие и дългосрочно лечение със системни кортикостероиди. Преживяемостта е определена след 3 години при всички пациенти, независимо от това, дали са спрели приема на изпитваното лекарство. Първичната крайна точка е намаляване на общата смъртност към 3-та година за салметерол/флутиказонов пропионат в сравнение с плацебо.

	Плацебо N = 1 524	Салметерол 50 N = 1 521	ФП 500 N = 1 534	Салметерол/флутиказонов пропионат 50/500 N = 1 533
Обща смъртност след 3 години				
Брой починали (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Коефициент на риск спрямо плацебо (ДИ) р-стойност	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Коефициент на риск флутиказонов пропионат/салметерол 500/50 спрямо компонентите (ДИ) р-стойност	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Незначима р-стойност след корекция за 2 междинни анализа за сравнение на първичната ефикасност от log-rank анализ, стратифициран в зависимост от тютюнопушене

Наблюдавана е тенденция към подобряване на преживяемостта при пациенти, лекувани със салметерол/флутиказонов пропионат, в сравнение с плацебо в продължение на 3 години, като тя обаче не достига ниво на статистическа значимост от $p \leq 0,05$.

Процентът на пациентите, които са починали в рамките на 3 години, поради свързани с ХОББ причини, е 6,0% за плацебо, 6,1% за салметерол, 6,9% за ФП и 4,7% за салметерол/флутиказонов пропионат.

Средният брой умерени до тежки обостряния на година е значително намален със салметерол/флутиказонов пропионат (ФП), в сравнение с лечението със салметерол, ФП и плацебо (средна честота в групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат е 0,85 в сравнение с 0,97 в групата на лечение със салметерол, 0,93 в групата на лечение с ФП и 1,13 в групата на плацебо). Това отговаря на спад на честотата на умерените до тежки обостряния от 25% (95% ДИ: 19% до 31%; $p < 0,001$) в сравнение с плацебо, 12% в сравнение със салметерол (95% ДИ: 5% до 19%, $p = 0,002$) и 9% в сравнение с ФП (95% ДИ: 1% до 16%, $p = 0,024$). Салметерол и ФП значително намаляват честотата на обострянията в сравнение с плацебо съответно с 15% (95% ДИ: 7% до 22%; $p < 0,001$) и 18% (95% ДИ: 11% до 24%; $p < 0,001$).

Свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез въпросника St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) е подоброено с всички активни схеми на лечение в сравнение с плацебо. Средното подобрене през следващите три години за салметерол/флутиказонов пропионат в сравнение с плацебо е -3,1 единици (95% ДИ: -4,1 до -2,1; $p < 0,001$), в сравнение със салметерол е -2,2 единици ($p < 0,001$) и в сравнение с ФП е -1,2 единици ($p = 0,017$). Намаление с 4 единици се приема за клинично значимо.

Изчислената в рамките на 3 години вероятност за пневмония, която се съобщава като нежелана реакция, е 12,3% за плацебо, 13,3% за салметерол, 18,3% за ФП и 19,6% за салметерол/флутиказонов пропионат (коефициент на риск за салметерол/флутиказонов пропионат спрямо плацебо: 1,64, 95% ДИ: 1,33 до 2,01, $p < 0,001$). Няма увеличение на смъртните случаи, свързани с пневмония; смъртните случаи по време на лечението, за които е преценено, че се дължат главно на пневмония, са 7 за плацебо, 9 за салметерол, 13 за ФП и 8 за салметерол/флутиказонов пропионат. Няма значима разлика за вероятността от костна фрактура (5,1% плацебо, 5,1% салметерол, 5,4% ФП и 6,3% салметерол/флутиказонов пропионат; коефициент на риск за салметерол/флутиказонов пропионат спрямо плацебо: 1,22, 95% ДИ: 0,87 до 1,72, $p = 0,248$).

Плацебо-контролирани клинични проучвания с продължителност 6 и 12 месеца, показват, че редовната употреба на 50/500 микрограма салметерол/флутиказонов пропионат подобрява белодробната функция и намалява задуха и употребата на лекарства за облекчаване на симптомите.

Проучванията SCO40043 и SCO100250 са рандомизирани, двойнослепи, повтарящи проучвания с паралелни групи, сравняващи ефекта на салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно (доза, която не е одобрена за лечение на ХОББ в Европейския съюз) със салметерол 50 микрограма два пъти дневно върху годишната честота на умерени/тежки обостряния при пациенти с ХОББ, с ФЕО₁ под 50% от предвидения и анамнеза за обостряния. Умерените/тежките обостряния се дефинират като влошаване на симптомите, което налага лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотици или хоспитализация.

Проучванията имат 4-седмичен въвеждащ период по време на който всички получават открито салметерол/ФП 50/250 с цел стандартизиране на фармакотерапията на ХОББ и стабилизиране на болестта преди рандомизирането към заслепеното лечение с продължителност 52 седмици. Участниците са рандомизирани 1:1 за лечение със салметерол/ФП 50/250 (общо ИТТ $n = 776$) или салметерол (общо ИТТ $n = 778$). Преди въвеждането, участниците са спрели приема на предишните си лекарства за лечение на ХОББ с изключение на бронходилататорите с кратко действие. По време на проучването не е разрешено съпътстващото използване на дългодействащи инхалаторни β_2 агонисти и антихолинергични лекарства, комбинирани продукти със салбутамол/ипратропиум бромид, перорален β_2 агонисти и препарати с теофилин. Перорални кортикостероиди и антибиотици са разрешени за остро лечение на екзацербациите на ХОББ с конкретни указания за употреба. Участниците са използвали салбутамол при нужда в целия ход на проучванията.

Резултатите от двете проучвания показват, че лечението със салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 е довело до значително по-нисък брой умерени/тежки обостряния на ХОББ на година в сравнение със салметерол (SCO40043: 1,06 и 1,53 за участник на година, съответно, съотношение на честотите 0,70, 95% ДИ: 0,58 до 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 и 1,59 за участник на година, съответно, съотношение на честотите 0,70, 95% ДИ: 0,58 до 0,83, $p < 0,001$). Резултатите по отношение на вторичните показатели за ефикасност (време до първо умерено/тежко обостряне, годишен брой на обострянията, налагащи прием на кортикостероиди и сутрешен ФЕО₁ преди апликация на дозата) показват значително преимущество за салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно в сравнение със салметерол. Профилите на нежеланите събития са сходни с изключение на по-високата честота на пневмонии и известни локални нежелани ефекти (кандидоза и дисфония) в групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно в сравнение със салметерол. За свързани с пневмония събития се съобщава при 55 (7%) от участниците в групата на лечение със салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно и при 25 (3%) в групата на лечение със салметерол. Повишената честота на съобщенията на пневмония, при лечение със салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно, изглежда е от подобен порядък с честота, която се съобщава след лечение със салметерол/флутиказонов пропионат 50/500 микрограма два пъти дневно в проучването TORCH.

Многоцентрово Салметерол проучване за Астма (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART))

SMART е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 28-седмично проучване с паралелни групи в САЩ, в което са рандомизирани 13 176 пациенти на лечение със салметерол (50 микрограма два пъти дневно) и 13 179 пациенти на лечение с плацебо в допълнение към обичайната терапия на астма на пациентите. Пациентите са включени, ако са на възраст ≥ 12 години, имат астма и ако в момента използват лекарства за астма (но не дългодействащи β адренорецепторни агонисти LABA - long-acting β adrenoreceptor agonist). Употребата на ИКС на изходното ниво при включване в проучването е документирана, но не се изисква по време на проучването. Първичната крайна точка в SMART е общият брой на смъртните случаи, свързани с дихателната система и на животозастрашаващите събития, свързани с дихателната система.

Основни резултати от SMART: първична крайна точка

Група пациенти	Брой първични крайни събития/ брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	салметерол	плацебо	
Всички пациенти	50/13 176	36/13 179	1,40 (0,91, 2,14)
Пациенти, използващи инхалаторни стероиди	23/6 127	19/6 138	1,21 (0,66, 2,23)
Пациенти, които не използват инхалаторни стероиди	27/7 049	17/7 041	1,60 (0,87, 2,93)
Пациенти афроамериканци	20/2 366	5/2 319	4,10 (1,54, 10,90)

(Рискът с удебелен шрифт е статистически значим на ниво 95%.)

Основни резултати от SMART в зависимост от употребата на инхалаторен стероид на изходно ниво: вторични крайни точки

	Брой вторични крайни събития/ брой пациенти		Относителен риск (95% доверителни интервали)
	салметерол	плацебо	
Смърт, свързана с дихателна система			
Пациенти, използващи инхалаторни стероиди	10/6 127	5/6 138	2,01 (0,69, 5,86)
Пациенти, които не използват инхалаторни стероиди	14/7 049	6/7 041	2,28 (0,88, 5,94)
Комбинирана - смърт, свързана с астма или животозастрашаващо събитие			
Пациенти, използващи инхалаторни стероиди	16/6 127	13/6 138	1,24 (0,60, 2,58)
Пациенти, които не използват инхалаторни стероиди	21/7 049	9/7 041	2,39 (1,10, 5,22)
Смърт, свързана с астма			
Пациенти, използващи инхалаторни стероиди	4/6 127	3/6 138	1,35 (0,30, 6,04)
Пациенти, които не използват инхалаторни стероиди	9/7 049	0/7 041	*

(*не може да бъде изчислено поради липса на събития в групата на плацебо. Рискът с удебелен шрифт е статистически значим на ниво 95%. Вторичните крайни точки в таблицата по-горе са достигнали статистическа значимост в цялата популация.) Вторичните крайни точки комбинирана - обща смъртност или животозастрашаващо състояние, обща смъртност, или хоспитализация по каквато и да е причина не достигат статистическа значимост в цялата популация.

Върхов инспираторен дебит през устройството Spiromax

Проведено е рандомизирано, отворено кръстосано проучване при деца и юноши с астма (на възраст 4-17 години), възрастни с астма (на възраст 18-45 години), възрастни с хронична обструктивна

белодробна болест (ХОББ) (на възраст над 55 години) и здрави доброволци (на възраст 18-45 години) за оценка на върховия инспираторен дебит (peak inspiratory flow rate - PIFR) и други, свързани с инхалацията параметри след инхалиране от устройство Spiromax (съдържащо плацебо) в сравнение с инхалацията от друго налично вече на пазара многодозово инхалаторно устройство за сух прах (съдържащо плацебо). Влиянието на оптималното обучение (т.е. силно вдишване по време на инхалацията) за техниката на инхалиране на сух прах върху скоростта и обема е оценена при тези групи участници, заедно с оценка на потенциалните разлики в инхалираните количества в зависимост от използваните устройства.

Данните от изследването показват, че независимо от възрастта и тежестта на подлежащото заболяване, децата, юношите и възрастните с астма, както и пациентите с ХОББ са в състояние да достигнат инспираторен дебит през устройството Spiromax, подобен на този, който се генерира чрез предлаганото на пазара многодозово инхалаторно устройство за сух прах. Постигнатите PIFR от пациентите с астма или ХОББ след оптимално обучение (т.е. силно вдишване) са над 60 l/мин, дебит, при който и за двете проучени устройства се знае, че доставя сравнимо количество лекарство до белите дробове.

Всички пациенти с астма или ХОББ постигат върхов инспираторен дебит над 60 l/минута след оптимално обучение. Важно е да се вдишва силно, за да се осигури оптимално дозиране.

Необходим е дебит над 60 l/минута за оптимално доставяне на лекарство до белите дробове чрез многодозовия инхалатор за сух прах Spiromax.

С цел да се гарантира, че пациентите постигат нужния PIFR за доставяне на необходимата доза, пациентът трябва да бъде обучен да използва устройството Spiromax, включително с инструкции за необходимостта да се вдишва силно (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Aerivio Spiromax не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години. Безопасността и ефикасността на Aerivio Spiromax в тази млада популация не са установени. Представените по-долу данни се отнасят за по-ниска доза на комбинацията с фиксирани дози, съдържаща тези две активни вещества, доза и количество на активното вещество, които не се предлагат за Aerivio Spiromax. Описаните проучвания са проведени с продукт, разрешен за употреба по-рано, предлаган с три различни количества на активното вещество; проучванията не са проведени с Aerivio Spiromax.

В проучване при 158 деца на възраст 6 до 16 години със симптоматична астма, комбинацията салметерол/флутиказонов пропионат е толкова ефикасна, колкото удвояването на дозата флутиказонов пропионат, по отношение на контрола на симптомите и белодробната функция. Това проучване не е планирано да изследва ефекта върху обострянията.

В 12-седмично изпитване при деца на възраст 4 до 11 години [n=257], лекувани или със салметерол/флутиказонов пропионат 50/100, или със салметерол 50 микрограма + флутиказонов пропионат 100 микрограма, и двете два пъти дневно, двете терапевтични рамена имат 14% увеличение на върховия експираторен дебит, както и подобрение в скоростта за оценка на симптомите и "спасителната" употребата на салбутамол. Няма различия между двете терапевтични рамена. Няма различия в показателите за безопасност между двете терапевтични рамена.

В 12-седмично изпитване при деца на възраст 4 до 11 години [n=203], рандомизирани в проучване с паралелни групи, с постоянна астма и наличие на симптоми, на лечение с кортикостероиди, безопасността е първична цел. Децата получават или салметерол/флутиказонов пропионат (50/100 микрограма) или само флутиказонов пропионат (100 микрограма) два пъти дневно. Две деца на салметерол/флутиказонов пропионат и 5 деца на флутиказонов пропионат са прекъснали проучването поради влошаване на астмата. След 12 седмици не са установени деца с абнормно ниска 24-часова екскреция на кортизол в урина нито в едното, нито в другото терапевтично рамо. Липсват други различия в профила на безопасност между двете терапевтични рамена.

5.2 Фармакокинетични свойства

За целите на фармакокинетиката всяка съставка може да се разглежда отделно.

Салметерол

Салметерол действа локално в белия дроб и следователно плазмените нива не са показателни за терапевтичния ефект. В допълнение има само ограничени данни за фармакокинетиката на салметерол поради техническите трудности за анализиране на лекарството в плазмата поради ниските плазмени концентрации при терапевтични дози (около 200 пикограма/ml или по-малко), постигнати след инхалаторно приложение.

Флутиказонов пропионат

Абсолютната бионаличност на единична доза инхалиран флутиказонов пропионат при здрави доброволци варира между около 5 до 11% от номиналната доза в зависимост от използваното устройството за инхалация. При пациенти с астма или ХОББ се наблюдава по-малка степен на системна експозиция на инхалаторен флутиказонов пропионат.

Абсорбция

Системната абсорбция се осъществява главно чрез белите дробове и е първоначално бърза, а след това продължителна. Остатъкът от инхалираната доза флутиказонов пропионат може да бъде погълнат, но допринася минимално за системната експозиция поради ниската си разтворимост във вода и предсистемния метаболизъм, водещи до перорална наличност, по-ниска от 1%. Увеличението на системната експозиция е линейно с увеличаване на инхалираната доза.

Разпределение

Разпределението на флутиказонов пропионат се характеризира с висок плазмен клирънс (1 150 ml/min), голям обем на разпределение в стационарно състояние (приблизително 300 l) и терминален полуживот приблизително 8 часа. Свързването с плазмените протеини е 91%.

Биотрансформация

Флутиказонов пропионат се очисти много бързо от системното кръвообращение. Основният път е метаболизъм до неактивен метаболит на карбоксилната киселина чрез цитохром P450 ензима, CYP3A4. Други, неидентифицирани метаболити са открити и в изпражненията.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на флутиказонов пропионат е пренебрежимо нисък. По-малко от 5% от дозата се екскретира в урината, главно под формата на метаболити. Основната част от дозата се екскретира в изпражненията като метаболити и непроменено лекарство.

Педиатрична популация

Aerivio Spiromax не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години. Безопасността и ефикасността на Aerivio Spiromax при тази млада популация не са установени. Представените по-долу данни се отнасят за по-ниска доза на комбинацията с фиксирани дози, съдържаща тези две активни вещества, доза и количество на активното вещество, които не се предлагат за Aerivio Spiromax.

В популационен фармакокинетичен анализ на данните от 9 контролирани клинични изпитвания на 350 пациенти с астма, на възраст 4 до 77 години (174 пациенти на възраст 4 до 11 години), след лечение със салметерол/флутиказонов пропионат прах за инхалация 50/100 микрограма е наблюдавана по-висока системна експозиция на флутиказонов пропионат в сравнение с флутиказонов пропионат прах за инхалация 100 микрограма.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Единствените съобщения за безопасност по отношение на хуманната употреба, получени от проучванията при животни със салметерол и флутиказонов пропионат прилагани отделно, са ефекти, свързани с прекомерно фармакологично действие.

При проучвания по отношение на репродукцията при животни е установено, че глюкокортикоидите индуцират малформации (цепка на небцето, скелетни малформации). Тези резултати от експериментите с животни, обаче, не изглежда да имат отношение към хора, получаващи препоръчителните дози. Проучванията при животни със салметерол показват ембриофетална токсичност само при високи нива на експозиция. След едновременно приложение е установена повишена честота на транспонирана умбиликална артерия и непълна осификация на тилната кост при плъхове при дози, които се свързват с аномалии, индуцирани от глюкокортикоиди.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След отваряне на обвивката от фолио: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Дръжте капачето на мундшука затворено след отстраняването на обвивката от фолио.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът е бял с полупрозрачно жълто капаче на мундшука. Частите на инхалатора, които попадат в контакт с лекарството/лигавицата, са направени от акрилонитрил-бутадиен-стирен (ABS), полиетилен (PE), и полипропилен (PP). Всеки инхалатор съдържа 60 дози и е обвит във фолио.

Опаковки по 1 или 3 инхалатора.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите)

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск,

или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aerivio Spiromax 50 микрограма/500 микрограма прах за инхалация
салметерол/флутиказонов пропионат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка отмерена доза съдържа 50 микрограма салметерол (под формата на салметеролов ксинафоат) и 500 микрограма флутиказонов пропионат.

Всяка доставена доза (дозата от мундшука) съдържа 45 микрограма салметерол (под формата на салметеролов ксинафоат) и 465 микрограма флутиказонов пропионат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация

1 инхалатор, съдържащ 60 дози.

3 инхалатора, съдържащи по 60 дози.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете внимателно листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте, както е предписано от Вашия лекар.

Предна страна: Да не се използва при деца и юноши.

Странично: За употреба само при възрастни на 18 и повече години.

Да не се използва при деца или юноши на възраст под 18 години.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте в рамките на 3 месеца след изваждането от обвивката от фолио.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Дръжте капачето на мундука затворено след отстраняването на обвивката от фолио.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aerivio Spiromax 50 µg/500 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

РС:

SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Aerivio Spiromax 50 микрограма/500 микрограма прах за инхалация

салметерол/флутиказонов пропионат

Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Съдържа 1 инхалатор.

6. ДРУГО

Дръжте капачето на мундшука затворено и използвайте в рамките на 3 месеца след изваждане от обвивката от фолио.

Teva B.V.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ИНХАЛАТОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Aerivio Spiromax 50 микрограма /500 микрограма
Прах за инхалация

салметерол/флутиказонов пропионат

Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете внимателно листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

60 дози

6. ДРУГО

За употреба само при възрастни.

Съдържа лактоза.

Начало:

Teva B.V.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Aerivio Spiromax 50 микрограма/500 микрограма прах за инхалация салметерол/флутиказонов пропионат

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aerivio Spiromax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aerivio Spiromax
3. Как да използвате Aerivio Spiromax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aerivio Spiromax
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aerivio Spiromax и за какво се използва

Aerivio Spiromax съдържа две лекарства - салметерол и флутиказонов пропионат:

- Салметерол е дългодействащ бронходилататор. Бронходилататорите помагат дихателните пътища в белите дробове да останат отворени. Това улеснява влизането и излизането на въздуха. Ефектите продължават най-малко 12 часа.
- Флутиказонов пропионат е кортикостероид, който намалява отока и дразненето на белите дробове.

Вашият лекар Ви е предписал това лекарство за лечение или на

- тежка астма, за предотвратяване на пристъпи на задух и хриптене, или на
- хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), за намаляване на обострянията на симптомите.

Трябва да използвате Aerivio Spiromax всеки ден, според указанията на Вашия лекар. Това ще гарантира, че лекарството действа както трябва за контролиране на астмата или ХОББ.

Aerivio Spiromax помага да се спре появата на задух и хрипове. Aerivio Spiromax, обаче, не трябва да се използва за облекчаване на пристъп на задух или хрипове. Ако това се случи, трябва да се използва по-бързо действащ "облекчаващ" ("спасителен") инхалатор, като салбутамол. Винаги трябва да носите своя бързодействащ "спасителен" инхалатор с Вас.

Aerivio Spiromax трябва да се използва само за лечение на тежка форма на астма при възрастни на 18 и повече години и възрастни с ХОББ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aerivio Spiromax

Не използвайте Aerivio Spiromax

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към салметерол, флутиказонов пропионат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Aerivio Spiromax ако имате:

- сърдечно заболяване, включително неравномерен или учестен пулс
- свръхактивна щитовидна жлеза
- високо кръвно налягане
- захарен диабет (Aerivio Spiromax може да повиши кръвната захар)
- ниско ниво на калия в кръвта
- туберкулоза (ТБ) сега или сте имали в миналото, или имате други белодробни инфекции

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Aerivio Spiromax

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва други лекарства за астма или лекарства, отпускани без рецепта. Aerivio Spiromax може да не е подходящ да се приема заедно с някои други лекарства.

Информирайте Вашия лекар ако приемате следните лекарства преди да започнете да използвате Aerivio Spiromax:

- Бета-блокери (например атенолол, пропранолол и соталол). Бета-блокерите се използват основно при високо кръвно налягане или заболявания на сърцето като стенокардия.
- Лекарства за лечение на инфекции (като ритонавир, кетоконазол, итраконазол и еритромицин). Някои от тези лекарства могат да повишат количеството на салметерол или флутиказонов пропионат в организма Ви. Това може да повиши риска от нежелани реакции на Aerivio Spiromax, включително нарушения на сърдечния ритъм, или може да влоши нежеланите реакции.
- Кортикостероиди (прилагани през устата или чрез инжекция). Скорошната употреба на тези лекарства може да повиши риска Aerivio Spiromax да засегне надбъбречните Ви жлези.
- Диуретици, известни също като "обезводняващи лекарства", използвани за лечение на високо кръвно налягане.
- Други бронходилататори (като салбутамол)
- Ксантинови лекарства като аминофилин и теофилин. Те често се използват за лечение на астма.

Някои лекарства може да увеличат ефекта от Aerivio Spiromax и Вашият лекар може да поиска да Ви проследява внимателно, ако приемате такива лекарства (включително някои лекарства при ХИВ: ритонавир, кобицистат).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали това лекарство може да преминава в кърмата. Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Aerivio Spiromax да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

Aerivio Spiromax съдържа лактоза

Лактозата е вид захар, която се съдържа в млякото. Лактозата съдържа малки количества млечен белтък, който може да предизвика алергични реакции. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате

непоносимост или алергия към лактоза, други захари или мляко, посъветвайте се с него преди да вземете този продукт.

3. Как да използвате Aerivio Spiromax

Винаги използвайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Използвайте Aerivio Spiromax всеки ден, докато Вашият лекар Ви посъветва да спрете. Не приемайте повече от препоръчителната доза. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Не спирайте приема на Aerivio Spiromax и не намалявайте дозата на Aerivio Spiromax без първо да сте говорили с Вашия лекар.
- Aerivio Spiromax трябва да се инхалира през устата в белите дробове.

Препоръчителната доза е:

Тежка астма при възрастни на 18 и повече години

Една инхалация два пъти дневно

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Една инхалация два пъти дневно

Ако използвате Aerivio Spiromax за астма, Вашият лекар ще иска редовно да проверява симптомите.

Вашият лекар ще Ви помогне да се справяте с астмата и ще коригира дозата на това лекарство до най-ниската доза, която контролира астмата при Вас. Ако Вашият лекар смята, че имате нужда от по-ниска доза, отколкото получавате от Вашия Aerivio Spiromax, лекарят Ви може да Ви предпише друг инхалатор, съдържащ същите активни вещества, както Aerivio Spiromax, но с по-ниска доза на кортикостероида. Не променяйте броя на инхалациите, предписани Ви от Вашият лекар, без предварително да сте говорили с него.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако астмата или дишането Ви се влошават. Ако чувствате по-силен задух, гърдите Ви се стягат по-често или ако имате нужда да използвате повече от бързодействащото си "облекчаващо" лекарство, е възможно състоянието на дихателната Ви система да се е влошило и може да се разболеете тежко. Трябва да продължите да приемате Aerivio Spiromax, но не увеличавайте броя на инхалациите, които приемате. Веднага посетете Вашия лекар, тъй като може да имате нужда от допълнително лечение.

Инструкции за употреба

Обучение

Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт трябва да Ви обучат как да използвате своя инхалатор, включително и как да приемате дозата ефективно. Това обучение е важно, за да се гарантира, че получавате дозата, от която се нуждаете. Ако не сте преминали подобно обучение, моля помолете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт да Ви покажат как да използвате инхалатора правилно преди да го използвате за първи път.

Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт, ще трябва също от време на време да проверяват как използвате устройството, за да се уверят, че го използвате правилно и както е предписано. Ако не използвате правилно Aerivio Spiromax и/или не вдишвате достатъчно **силно**, това може да означава, че не получавате достатъчно лекарство в белите дробове. Ако не получавате достатъчно лекарство в белите дробове, то няма да помогне за Вашата астма или ХОББ, както би трябвало.

Подготовка на Aerivio Spiromax

Преди да използвате Вашия Aerivio Spiromax **за първи път**, трябва да го подготвите за използване, както следва:

- Проверете индикатора на дозата, за да се убедите, че има 60 инхалации в инхалатора.
- Запишете върху етикета на инхалатора датата, на която сте отворили торбичката от фолио.
- Не е нужно да разклащате инхалатора преди да го използвате.

Как да правите инхалация

1. **Хванете инхалатора така, че** полупрозрачното жълто капаче на мундшука да е надолу. Не е нужно да разклащате инхалатора.



2. Отворете капачето на мундшука като го натиснете надолу, докато чуete силно щракване. Вашият инхалатор вече е готов за употреба.



3. Издишайте леко (доколкото Ви е комфортно). Не издишвайте през инхалатора.
4. Поставете мундшука между зъбите си. Не хапете мундшука. Поставете устните си плътно около мундшука. Внимавайте да не запушите отворите за въздух. Вдишайте през устата си колкото е възможно по-дълбоко и по-силно.

Имайте предвид, че е важно да вдишате **силно**.



5. Задръжте дъха си в продължение на 10 секунди, или колкото Ви е комфортно.
6. Махнете инхалатора от устата си. Може да усетите вкус, когато правите инхалацията.
7. **След това издишайте леко (не издишвайте през инхалатора). Затворете капачето на мундщука.**



След това изплакнете устата си с вода и я изплюйте, и/или си измийте зъбите. Това може да Ви предпази от поява на гъбички в устата и/или гласът Ви да стане пресипнал.

Не се опитвайте да разглобите инхалатора, да свалите или завъртате капачето на мундщука. Капачето на мундщука е фиксирано към инхалатора и не трябва да бъде демонтирано. Не използвайте инхалатора, ако е повреден или ако мундшукът се е отделил от инхалатора. Не отваряйте и затваряйте капачето на мундщука, освен ако не предстои да използвате инхалатора.

Ако отворите и затворите мундщука, без да приемете инхалация, дозата ще остане сигурно съхранена вътре в инхалатора, готова за следващата инхалация. Не е възможно случайно да приемете повече от необходимото лекарство или двойна доза с една инхалация.

Дръжте мундшука винаги затворен, освен ако не предстои да използвате инхалатора.

Почистване на инхалатора

Пазете инхалатора сух и чист.

Ако е необходимо, можете да избършете мундшука на инхалатора след употреба със суха кърпа или хартиена кърпичка.

Кога да започнете да използвате нов Aerivio Spiromax

- Индикаторът на дозата от задната страна на устройството Ви показва колко дози (инхалации) остават в инхалатора, като се започне от 60 инхалации, когато е пълен.



- Индикаторът на дозата показва броя на оставащите инхалации само като четни числа.
- За оставащите по-малко от 20 инхалации до "8", "6", "4", "2", цифрите са червени на бял фон. Когато цифрите в прозорчето станат червени, трябва да посетите Вашия лекар и да получите нов инхалатор.

Забележка:

- Мундшукът ще продължава да щрака, дори когато инхалаторът е празен. Ако отворите и затворите мундшука, без да приемете инхалация, индикаторът на дозата ще я отчете като приложена.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Aerivio Spiromax

Важно е да използвате инхалатора според инструкциите. Ако случайно сте приели повече от необходимия брой дози, говорете с Вашия лекар или фармацевт. Може да забележите, че сърцето Ви бие по-бързо от обикновено и чувствате, че треперите. Възможно е да имате също замаяност, главоболие, мускулна слабост и болка в ставите.

Ако сте използвали прекалено много дози Aerivio Spiromax дълго време, трябва да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт. Това се налага, защото използването на прекалено много Aerivio Spiromax може да намали количеството стероидни хормони, което произвеждат надбъбречните Ви жлези.

Ако сте пропуснали да използвате Aerivio Spiromax

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Просто вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели употребата на Aerivio Spiromax

Много е важно да приемате Aerivio Spiromax всеки ден, както е указано. **Продължавайте да го приемате, докато Вашият лекар Ви каже да спрете. Не спирайте и не намалявайте рязко дозата на Aerivio Spiromax.** Това би могло да влоши дишането Ви.

Освен това, ако внезапно спрете приема на Aerivio Spiromax или намалите дозата на Aerivio Spiromax това може (много рядко) да доведе до проблеми с надбъбречните Ви жлези (надбъбречна недостатъчност), което понякога води до нежелани реакции.

Тези нежелани реакции могат да включват някои от следните:

- Болка в стомаха
- Умора и загуба на апетит, гадене
- Прилошаване и диария
- Загуба на тегло
- Главоболие или сънливост
- Ниски нива на кръвната захар
- Ниско кръвно налягане и припадъци (гърчове)

Когато организъмът Ви е под стрес, като при треска, травма (като злополука или нараняване), инфекция или хирургическа намеса, надбъбречната недостатъчност може да се влоши и може да получите някои от изброените по-горе нежелани реакции.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. За да се предотвратят тези симптоми, Вашият лекар може да Ви предпише допълнителни кортикостероиди под формата на таблетки (като преднизолон).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. За да се намали вероятността от нежелани реакции, Вашият лекар ще Ви предпише най-ниската доза на тази лекарствена комбинация с цел контрол над астмата или ХОББ.

Алергични реакции: може да забележите, че дишането Ви изведнъж се влошава, веднага след като сте използвали Aerivio Spiromax. Може да имате силни хрипове и да кашляте или да имате задух. Може също така да забележите сърбеж, обрив (копривна треска) и подуване (обикновено на лицето, устните, езика или гърлото), или може изведнъж да почувствате, че сърцето Ви бие много бързо или да Ви прималее и да се почувствате замаяни (което може да доведе до колапс или загуба на съзнание). **Ако получите някоя от тези реакции или ако те се развият внезапно след като сте използвали Aerivio Spiromax, спрете да използвате Aerivio Spiromax и уведомете Вашия лекар незабавно.** Алергичните реакции към Aerivio Spiromax са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души).

Други нежелани реакции са изброени по-долу:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие - то обикновено отслабва в хода на лечението.
- Има съобщения за повече случаи на простуда при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Млечница (болезнени, кремавожълти, надигнати петна) в устата и гърлото. Също така болки в гърлото и пресипнал глас, и дразнене в гърлото. Може да е от полза да изплаквате устата си с вода и после да я изплювате незабавно и/или да си миете зъбите с четка след приема на всяка доза от лекарството. Вашият лекар може да предпише противогъбично лекарство за лечение на млечницата.
- Болки, подути стави и мускулни болки
- Мускулни крампи

Съобщава се и за следните нежелани реакции при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ):

- Пневмония и бронхит (инфекция на белите дробове). Уведомете Вашия лекар, ако забележите някой от следните симптоми, докато приемате Aerivio Spiromax, тъй като това може да са симптоми на белодробна инфекция: повишена температура или втрисане; засилено образуване на храчки, промяна в цвета на храчките; засилена кашлица или засилен задух.
- Синини и счупвания
- Възпалението на синусите (синусит, чувство на напрежение или запушване на носа, тежест зад скулите и около очите, понякога с пулсираща болка)
- Намаляване на калия в кръвта (може да получите неравномерен пулс, мускулна слабост, крампи).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишаване на кръвната захар (хипергликемия). Ако имате диабет може да се наложи по-често проследяване на кръвната Ви захар и евентуално корекция на обичайното Ви лечение на диабет.
- Катаракта (помътняване на лещата на окото)
- Много учестен пулс (тахикардия)
- Треперене (тремор) и бърз или неравномерен пулс (сърцебиене) - обикновено тези прояви са безвредни и намаляват в продължение на лечението
- Болка в гърдите
- Усещане за тревога (въпреки че този ефект се проявява предимно при деца, когато им е предписана тази комбинация от лекарства, но с по-малко количество на активните вещества)
- Нарушен сън
- Алергичен кожен обрив.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- **Затруднено дишане или хриптене, което се влошава веднага след прием на Aerivio Spiromax.** Ако това се случи **спрете да използвате инхалатора Aerivio Spiromax.** Използвайте бързодействащия "облекчаващ" инхалатор, за да улесните дишането си и **незабавно информирайте Вашия лекар.**
- Aerivio Spiromax може да повлияе на нормалната продукция на стероидни хормони в организма, особено ако сте приемали високи дози в продължение на дълги периоди от време. Ефектите включват:
 - Забавяне на растежа при деца и юноши
 - Изтъняване на костите
 - Глаукома
 - Повишаване на телното
 - Закръглено (подобно на луна) лице (синдром на Кушинг)

Вашият лекар редовно ще Ви проверява за наличие на тези нежелани реакции и ще се уверява, че приемате най-ниската доза на тази лекарствена комбинация за постигане на контрол на астмата.

- Промени в поведението, такива като необичайна активност и раздразнителност (въпреки че тези ефекти се проявяват предимно при деца, когато им е предписана тази комбинация от лекарства, но с по-ниска доза).
- Неравномерен или неправилен сърдечен ритъм или прескачане на сърцето (аритмии) Информирайте Вашия лекар, но не спирайте приема на Aerivio Spiromax, освен ако Вашият лекар не каже да спрете.
- Гъбична инфекция на хранопровода, която може да причини затруднения при преглъщане.

С неизвестна честота, но също могат да възникнат:

- Депресия или агресия (въпреки че тези ефекти е по-вероятно да се проявяват предимно при деца, когато им е предписана тази комбинация от лекарства, но с по-ниска доза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aerivio Spiromax

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на Вашия инхалатор след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C. **Дръжте капачето на мундшука затворено след отстраняването на обвивката от фолио.**
- **Използвайте в рамките на 3 месеца след изваждането от обвивката от фолио.** Използвайте етикета върху инхалатора, за да запишете датата на отваряне на торбичката от фолио.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aerivio Spiromax

- Активните вещества са салметерол и флутиказонов пропионат. Всяка отмерена доза съдържа 50 микрограма салметерол (под формата на салметеролов ксинафоат) и 500 микрограма флутиказонов пропионат. Всяка доставена доза (дозата, която излиза от мундшука) съдържа 45 микрограма салметерол (под формата на салметеролов ксинафоат) и 465 микрограма флутиказонов пропионат.
- Другата съставка е лактоза монохидрат (вижте точка 2 раздел "Aerivio Spiromax съдържа лактоза").

Как изглежда Aerivio Spiromax и какво съдържа опаковката

Aerivio Spiromax е прах за инхалация.

Всеки инхалатор Aerivio Spiromax съдържа 60 инхалации и има бяло тяло с полупрозрачно жълто капаче на мундшука.

Опаковки по 1 или 3 инхалатора. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Нидерландия

Производител

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

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

(Само за Полша) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Полша

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

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

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

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

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

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

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

Ísland
Vistor
Simi: +354 535 7000

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

Italia
Teva Italia S.r.l.

Suomi/Finland
Teva Finland

Tel: +39 028 917 981

Puh /Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.