

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Revinty Ellipta 92 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull inalazzjoni wahdanija tipprovdi doża mogħtija (id-doża li tohroġ mill-biċċa tal-ħalq) ta' 92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bħala trifenatate). Din tikkorrispondi għal doża lesta minn qabel ta' 100 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 25 mikrogramma vilanterol (bħala trifenatate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull doża mogħtija fiha madwar 25 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

Trab abjad f'inalatur (Ellipta) griż ċar b'għatu isfar tal-biċċa tal-ħalq u counter tad-doži.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ażżma

Revinty Ellipta hu indikat għat-trattament regolari tal-ażżma f'persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq fejn l-użu ta' prodott mediċinali kombinat (agonisti beta₂ li jaħdmu fit-tul u kortikosteroid li jittiehed man-nifs) ikun adattat:

- pazjenti li ma jkunux ikkontrollati adegwament b'kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs u agonisti beta₂ li jaħdmu malajr, meħudin man-nifs 'kif meħtieġa'.
- pazjenti digà kkontrollati adegwament kemm b'kortikosteroidi li jittiehed man-nifs kif ukoll b'agonista beta₂ li jaħdem fit-tul.

COPD (Mard Kroniku Ostruttiv tal-Pulmuni)

Revinty Ellipta hu indikat għat-trattament sintomatiku ta' persuni adulti b'COPD b'FEV₁ ta' <70% imbassar normali (wara bronkodilatur) bi storja ta' tahrix minkejja terapija regolari bi bronkodilatur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Ażżma

Pazjenti bl-ażma għandhom jingħataw il-qawwa ta' Revinty Ellipta li fih id-doża xierqa ta' fluticasone furoate (FF) għas-severità tal-marda tagħhom. Min jordnah għandu jkun konxju li f'pazjenti bl-ażma, fluticasone furoate (FF) 100 mikrogramma darba kuljum huwa bejn wiehed u iehor ekwivalenti għal

fluticasone propionate (FP) 250 mikrogramma darbtejn kuljum, filwaqt li FF 200 mikrogramma darba kuljum huma bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għal FP 500 mikrogramma darbtejn kuljum.

Adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq

Doża tal-bidu ta' inalazzjoni waħda ta' Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma darba kuljum għandha tiġi kkunsidrata għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu kortikosteroid ta' doża baxxa sa medja flimkien ma' agonist beta₂ li jaħdem fit-tul. Jekk il-pazjenti ma jkunux ikkontrollati adegwament b'Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma, id-doża tista' tiżdied għal 184/22 mikrogramma, li jista' jipprovdi titjib addizzjonali fil-kontroll tal-ażżma.

Il-pazjenti għandhom jerġgħu jiġu valutati b'mod regolari minn professjonist tal-kura tas-saħħa sabiex il-qawwa ta' fluticasone furoate/vilanterol li jkunu qegħdin jirċievu tibqa' ottimali u tinbidel biss fuq parir mediku. Id-doża għandha tiġi titrata għall-aktar doża baxxa li biha jinżamm kontroll effettiv tas-sintomi.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogramma għandu jiġi kkunsidrat għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu doża oġhla ta' kortikosteroid li jittiehed man-nifs flimkien ma' agonist beta₂ li jaħdem fit-tul.

Il-pazjenti s-soltu jesperjenzaw titjib fil-funzjoni tal-pulmun fi żmien 15-il minuta min-nifs ta' Revinty Ellipta.

Madankollu, il-pazjent għandu jkun infurmat li l-użu regolari ta' kuljum huwa meħtieġ biex jinżamm kontroll tas-sintomi tal-ażma u dak l-użu għandu jitkompla anke meta ma jkunx sintomatiku.

Jekk isseħħu sintomi fil-perjodu bejn id-doži, agonist beta₂ li jittiehed man-nifs, li jaħdem malajr għandu jintuża għal eżenzjoni immedjata.

Tfal ta' taħt it-12-il sena

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Revinty Ellipta fit-tfal ta' taħt it-12-il sena ma ġewx determinati fl-indikazzjoni għall-ażżma.

Revinty Ellipta m'għandux jintuża fi tfal taħt it-12-il sena. Id-dejta disponibbli bħalissa hija deskritta f'sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

COPD

Adulti minn 18-il sena 'l fuq

Inalazzjoni waħda ta' Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma darba kuljum.

Revinty Ellipta 184/22 mhuwiex indikat għal pazjenti b'COPD. M'hemm l-ebda benefiċċju addizzjonali tad-doża ta' 184/22 mikrogramma meta mqabbel mad-doża ta' 92/22 mikrogramma u hemm riskju potenzjal akbar ta' pulmonite u ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-kortikosteroidi sistemici (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Il-pazjenti ġeneralment jesperjenzaw titjib fil-funzjoni tal-pulmun fi żmien 16-17-il minuta minn xhin jieħdu Revinty Ellipta man-nifs.

Popolazzjoni pedjatrika

Revinty Ellipta fil-popolazzjoni pedjatrika (taħt it-18-il sena) m'għandux użu rilevanti għall-indikazzjoni ta' COPD.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti ta' 65 sena jew iktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Studji fuq individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever urew żieda fl-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate (kemm C_{max} kif ukoll AUC) (ara sezzjoni 5.2).

Għandha tintuża l-kawtela meta tingħata d-doża lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied li jistgħu jkunu aktar f'riskju ta' reazzjonijiet avversi sistemici assoċjati mal-kortikosteroidi.

Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever, id-doża massima hija 92/22 mikrogramma (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Revinty Ellipta qiegħed għall-użu orali man-nifs biss.

Huwa għandu jingħata fl-istess hin tal-ġurnata, kull jum.

Id-deċiżjoni finali dwar l-għoti tad-doża filgħaxija jew filgħodu għandha tithalla fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Wara l-inalazzjoni, il-pazjenti għandhom ilaħalhu haqhom bl-ilma mingħajr ma jibilgħuh.

Jekk tinqabeż doża, id-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu l-għada.

Jekk jinħażen fi friġġ, l-inalatur għandu jithalla jerga' lura għat-temperatura tal-kamra għal mill-anqas siegħa qabel l-użu.

Meta l-inalatur jintuża għall-ewwel darba, m'hemmx bżonn jiġi ċċekkjat li qiegħed jaħdem sewwa, u li jiġi ppreparat għall-użu b'xi mod speċjali. Għandhom jiġu segwiti l-istruzzjonijiet pass pass.

L-inalatur ta' Ellipta huwa ppakkjat fi trej li fih qartas b'dessikant, biex inaqqas l-umdità. Ladarba jinfetaħ, il-qartas tad-dessikant għandu jintrema.

Il-pazjent għandu jingħata parir biex ma jiftaħx it-trej qabel ma jkun lest biex jiġbed doża man-nifs.

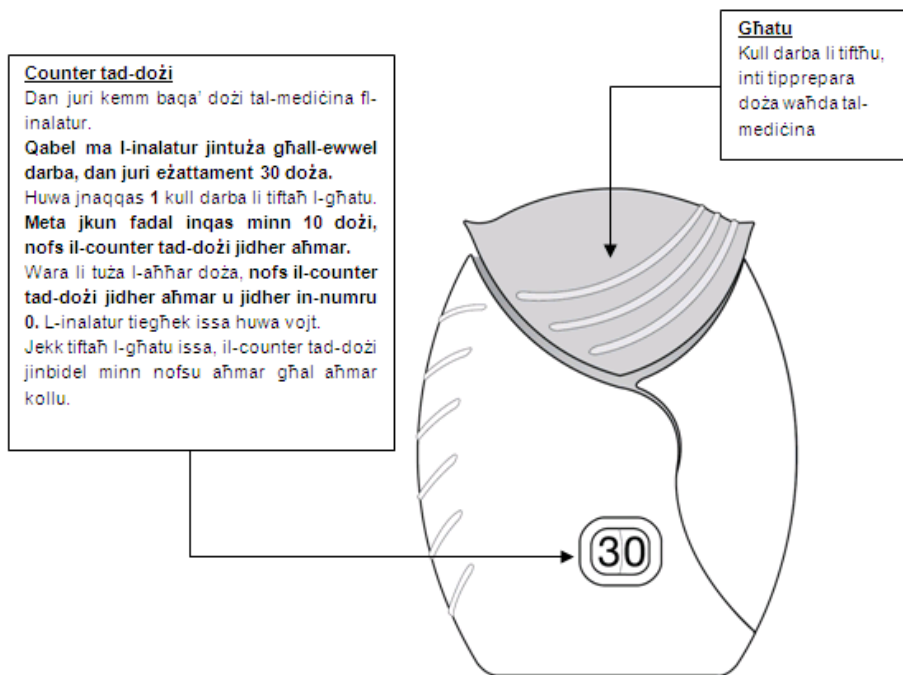
Meta l-inalatur jinħareġ mit-trej tiegħu, huwa jkun fil-pożizzjoni 'magħluq'. Id-data "Armi sa" għandha tinkiteb fuq it-tikketta tal-inalatur fl-ispazju pprovdut. Id-data "Armi sa" hija 6 ġimgħat mid-data ta' ftuħ tat-trej. Wara din id-data, l-inalatur ma għandux jintuża aktar. It-trej jista' jintrema wara l-ewwel ftuħ.

L-istruzzjonijiet pass pass muriġa hawn taħt għall-inalatur Ellipta ta' 30 doża japplikaw ukoll għall-inalatur Ellipta ta' 14-il doża.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. Agra dan qabel tibda

Jekk l-għatu tal-inalatur jinfetaħ u jingħalaq mingħajr ma tiġbed il-prodott mediċinali, id-doża tintilef. Id-doża mitlufa tinzamm b'mod sigur fl-inalatur, iżda ma tkunx aktar disponibbli biex tittiehed man-nifs. Mhuwiex possibbli li b'mod aċċidentali tieħu prodott mediċinali żejjed jew doża doppja f'inalazzjoni waħda.

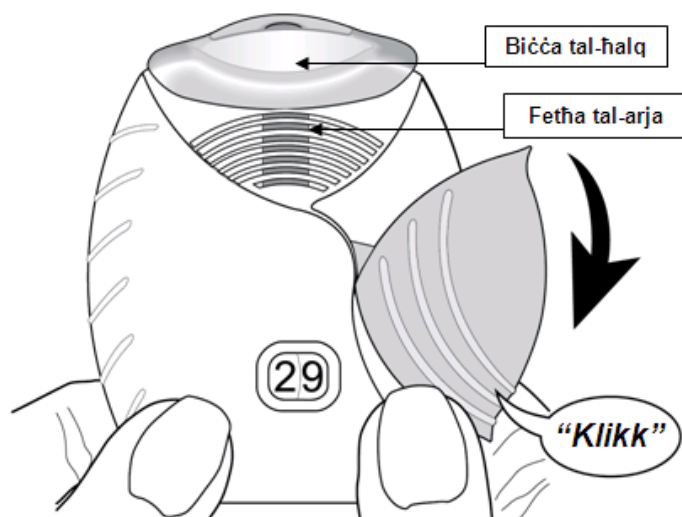


2. Ipprepara doża

Iftaħ l-għatu meta tkun lest biex tiehu doża man-nifs. L-inalatur m'għandux jigi mħawwad.

Żerzajq l-għatu 'l isfel sakemm tinstema' 'klikk'. Il-prodott mediċinali issa lest biex jingibed man-nifs.

Il-counter tad-doži jnaqqas b'1 biex tikkonferma. Jekk il-counter tad-doži ma jnaqqasx b'1 malli tinstema' "klikk", l-inalatur ma jagħtikx id-doża u għandek tiegħu lura għand l-ispizjar għal parir.



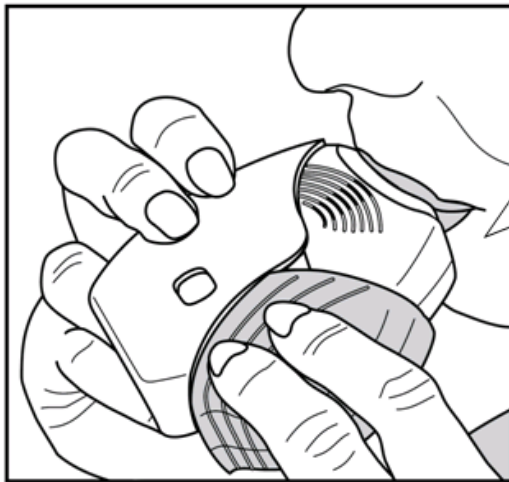
3. Kif tiġbed man-nifs il-mediċina

L-inalatur għandu jinżamm' il bogħod mill-ħalq u hu nifs 'il barra sakemm huwa komdu iżda tihux nifs 'il barra fl-inalatur

Il-biċċa tal-ħalq għandha titpoġġa bejn ix-xofftejn u ix-xofftejn għandhom imbagħad jingħalqu sod madwarha. Il-fetha tal-arja m'għandiex tiġi mblokkata bis-swaba' waqt l-użu.

Iġbed nifs twil u sod fil-fond. Dan in-nifs għandu jiġi miżmum kemm jista' jkun (madwar 3-4 sekondi).

- Neħhi l-inalatur mill-ħalq.
- Hu nifs 'il barra bil-mod u b'gentilezza.



Xofftejk jagħlqu fuq il-forma bil-kurvi tal-biċċa tal-ħalq biex tiġbed man-nifs..

Tagħlaqx il-fetha tal-arja b'subgħajk

Għandek mnejn ma tkunx tista' tteġhem jew thoss il-prodott mediċinali, anki meta tuża l-inalatur sewwa.

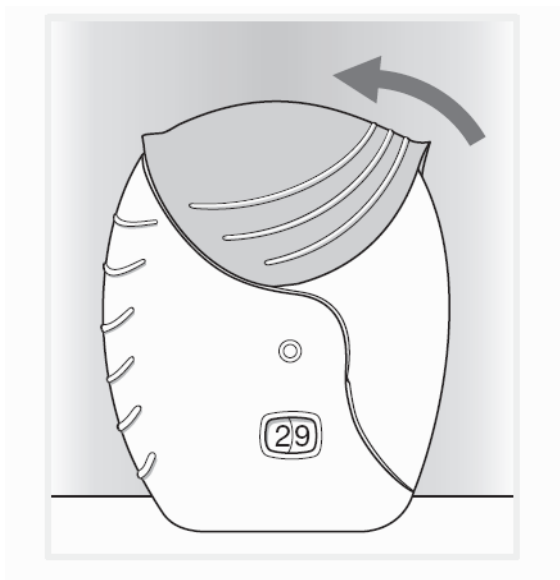
Il-biċċa tal-ħalq tista' tiġi mnaddfa, billi tintuża tissue niexfa, qabel ma tagħlaq l-għatu.

4. *Aghlaq l-inalatur u laħlah ħalqek*

Żerżaq l-għatu 'l fuq safejn jasal, biex tagħlaq il-biċċa tal-ħalq.

Laħlah ħalqek bl-ilma wara li tuża l-inalatur, imma tibilgħux.

Dan inaqqas il-probabbiltà li tizviluppa mard tal-ħalq jew tal-gerżuma bħala effetti sekondarji.



4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Deterjorament tal-marda

Fluticasone furoate/vilanterol m'għandux jintuża għall-kura ta' sintomi akuti tal-ażżma jew taħrix akut f' COPD, li għalihom huwa meħtieġ bronkodilatur li jaħdem malajr. Iz-żieda fl-użu ta' bronkodilaturi li jaħdmu malajr sabiex itaffu s-sintomi tindika deterjorament tal-kontroll u l-pazjenti għandhom jiġu eżaminati minn tabib.

Il-pazjenti m'għandhomx iwaqqfu t-terapija bi fluticasone furoate/vilanterol fl-ażżma jew COPD, mingħajr is-supervizjoni ta' tabib peress li s-sintomi jistgħu jerġgħu jfiġġu wara t-twaqqif.

Jista' jkun hemm avvenimenti avversi u taħrix relatati mal-ażżma waqt il-kura bi fluticasone furoate/vilanterol. Il-pazjenti għandhom jiġu mitluba jkomplu bil-kura iżda jfittxu parir mediku jekk is-sintomi tal-ażżma jibqgħu mhux ikkontrollati jew imorru għall-aġġar wara l-bidu tal-kura b' Revinty Ellipta.

Bronkospazmu paradossali

Jista' jkun hemm bronkospazmu paradossali b'żieda immedjata fit-tarħhir wara t-teħid tad-doża. Dan għandu jiġi kkurat immedjatament bi bronkodilatur li jaħdem malajr li jittiehed man-nifs. Revinty Ellipta għandu jitwaqqaf immedjatament, il-pazjent jiġi eżaminat u jekk ikun meħtieġ, tinbeda terapija alternattiva.

Effetti kardjovaskulari

Jistgħu jidhru effetti kardjovaskulari, bħal aritmiji tal-qalb, eż. takikardija sopraventrikolari u extrasistoli, bi prodotti mediċinali simpatomimetici fosthom Revinty Ellipta. Fi studju kkontrollat bi placebo f'individwi b' COPD moderata, bi storja ta', jew b'riskju akbar ta' mard kardjovaskulari, ma kienx hemm żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu fluticasone furoate/vilanterol meta mqabbel ma' placebo (ara s-sezzjoni 5.1). Madankollu, fluticasone furoate/vilanterol għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom mard kardjovaskulari sever jew anormalitajiet fir-ritmu tal-qalb, tirossikożi, ipokalmija mhux ikkoreġuta jew pazjenti predisposti għal livelli baxxi ta' potassju fis-serum.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever, għandha tintuża d-doża ta' 92/22 mikrogramma u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi sistemici relatati mal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 5.2).

Effetti sistemici tal-kortikosteroidi

Jista' jkun hemm effetti sistemici bi kwalunkwe kortikosteroid li jittiehed man-nifs, b'mod partikolari f'dożi għoljin ordnati għal perjodi twal. Dawn l-effetti huma ferm anqas probabbli li jseħħu milli b'kortikosteroidi orali. Effetti sistemici possibbli jinkludu s-sindrome ta' Cushing, karatteristiċi Cushingoid, soppressjoni adrenalni, tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam, ittardjar tat-tkabbir fit-tfal u l-adolessenti, katarretti u glawkoma u b'mod aktar rari, firxa ta' effetti psikoloġici jew tal-imġiba li jinkludu attività eċċessiva psikomotorili, disturbji fl-irqad, ansjetà, depressjoni jew aggressività (partikolarment fit-tfal).

Fluticasone furoate/vilanterol għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti li jkollhom tuberkulożi pulmonari jew f'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet kronici jew mhux ittrattati.

Disturb fil-vista

Jista' jiġi rrapportat disturb fil-vista bl-użu sistemiku u topiku ta' kortikosteroidi. Jekk pazjent ikollu sintomi bħal vista m'cajpra jew disturbji fil-vista oħrajn, il-pazjent għandu jiġi kkunsidrat li jiġi riferut għand

oftalmologu għal valutazzjoni tal-kawzi possibbli li jistgħu jinkludu katarretti, glawkoma jew mard rari bħal korjoretinopatija seruża ċentrali (CSCR, central serous chorioretinopathy) li ġew irrappurtati wara l-użu ta' kortikosterjodi sistemici u topici.

Iperglicemija

Kien hemm rapporti ta' żidiet fil-livelli tal-glukożju fid-demm f'pazjenti dijabetici u dan għandu jiġi kkunsidrat meta l-medicina tingħata lil pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus.

Pulmonite f'pazjenti b' COPD

Ġiet osservata żieda fil-pulmonite f'pazjenti b' COPD li jkunu qegħdin jirċievu fluticasone furoate/vilanterol. Kien hemm ukoll żieda fl-inċidenza ta' pulmonite li wasslet għal dħul l-isptar. F'xi każijiet, dawn l-avvenimenti ta' pulmonite kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom jibqgħu viġilanti għall-iżvilupp possibbli ta' pulmonite f'pazjenti li jkollhom COPD billi l-karatteristiki klinici ta' dawn l-infezzjonijiet għandhom elementi komuni mas-sintomi ta' taħrix tal-COPD. Il-fatturi ta' riskju għal pulmonite f'pazjenti b' COPD li jkunu qegħdin jirċievu fluticasone furoate/vilanterol jinkludu persuni li f'dak il-mument ikunu jpejpu, pazjenti bi storja ta' pulmonite preċedenti, pazjenti b'indici tal-massa tal-ġisem ta' $<25 \text{ kg/m}^2$ u pazjenti b' FEV_1 (volum ta' tfigħ ta' nifs 'il barra sfurzat) ta' $<50\%$ imbassar. Dawn il-fatturi għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġi preskritt fluticasone furoate/vilanterol u l-kura għandha terġa' tigi evalwata jekk issehħ pulmonite.

Ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' pulmonite, inkluża pulmonite li twassal għal rikoveru l-isptar f'pazjenti b' COPD li jkunu qegħdin jirċievu kortikosterjodi li jittieħdu man-nifs. Hemm xi evidenza ta' riskju akbar ta' pulmonite aktar ma tiżied id-doża ta' steroidi iżda dan ma ntweriex b'mod konkluziv fl-istudji kollha.

M'hemm ebda evidenza klinika konkluziva għal differenzi bejn klassi u oħra fid-daqs tar-riskju tal-pulmonite fost prodotti kortikosterjodi li jittieħdu man-nifs.

It-tobba għandhom jibqgħu viġilanti għall-iżvilupp possibbli ta' pulmonite f'pazjenti b' COPD peress li l-karatteristiki klinici ta' infezzjonijiet bħal dawn jikkoincidu mas-sintomi ta' taħrix tas-COPD.

Il-fatturi ta' riskju ta' pulmonite f'pazjenti b' COPD jinkludu persuni li f'dak il-mument ikunu jpejpu, ikollhom età avvanzata, ikollhom indici tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) baxx u COPD sever.

Pulmonite f'pazjenti bl-ażma

L-inċidenza ta' pulmonite f'pazjenti bl-ażma kienet komuni fl-ogħla doża. L-inċidenza ta' pulmonite f'pazjenti bl-ażma li kienu qegħdin jieħdu fluticasone furoate/vilanterol 184/22 mikrogramma kienet numerikament ogħla meta mqabbla ma' dawk li kienu qegħdin jirċievu fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma jew placebo (ara sezzjoni 4.8). Ma kinux identifikati fatturi ta' riskju.

Eccipjenti

Dan il-prodott medicinal fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jużaw din il-medicina.

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

Interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn il-medicini, medjati minn fluticasone furoate/vilanterol f'dożi klinici, mhumiex ikkunsidrati bħala probabbli minhabba l-konċentrazzjonijiet baxxi fil-plażma miksuba wara teħid man-nifs.

Interazzjoni ma' imblokkaturi beta

L-imblokkaturi adrenerġiċi beta₂ jistgħu jdgħajfu jew jantagonizzaw l-effett tal-agonisti adrenerġiċi beta₂. L-użu fl-istess hin ta' imblokkaturi adrenerġiċi beta₂ kemm selettivi kif ukoll mhux selettivi għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx hemm raġunijiet konvinċenti għall-użu tagħhom.

Interazzjoni ma' inibituri ta' CYP3A4

Fluticasone furoate u vilanterol, it-tnejn jitnehhew malajr permezz ta' metabolizmu estensiv tal-ewwel passagġ medjat mill-enzima tal-fwied CYP3A4.

Hija rakkomandata l-kawtela meta dawn jingħataw fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP 3A4 (eż. ketoconazole, ritonavir, prodotti li fihom cobicistat) billi hemm potenzjal sistemiku akbar kemm għal fluticasone furoate kif ukoll għal vilanterol. L-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju ma jkunx ikbar mir-riskju miżjud tal-effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici, li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici. Sar studju b'dozi ripetuti dwar l-interazzjoni tal-medicini fuq CYP3A4 f'individwi b'saħħithom bil-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol (184/22 mikrogramma) u l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole (400mg). L-għoti flimkien zied l-AUC₍₀₋₂₄₎ u s-C_{max} medji ta' fluticasone furoate b'36% u 33%, rispettivament. Iż-zieda fl-esponiment għal fluticasone furoate kienet assoċjata ma' tnaqqis ta' 27% fil-medja peżata ta' cortisol fis-serum fuq perjodu ta' 0-24 siegħa. L-għoti flimkien zied l-AUC_(0-t) u s-C_{max} medji ta' vilanterol b'65% u 22%, rispettivament. Iż-zieda fl-esponiment għal vilanterol ma kinitx assoċjata ma' zieda fl-effetti sistemici relatati mal-agonisti beta₂ fuq ir-rata tal-qalb, il-potassju fid-demem jew l-intervall QTcF.

Interazzjoni ma' inibituri tal-glikoproteina P

Fluticasone furoate u vilanterol, it-tnejn huma substrati tal-glikoproteina P (P-gp). Studju kliniku tal-farmakologija fuq individwi b'saħħithom, fejn dawn ingħataw vilanterol flimkien mal-inibitur qawwi tal-P-gp u moderat ta' CYP3A4, verapamil, ma wera l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vilanterol. Ma sarux studji klinici tal-farmakologija b'inibitur speċifiku tal-P-gp u fluticasone furoate.

Prodotti mediċinali simpatomimetici

L-għoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali simpatomimetici oħra (waħedhom jew bħala parti minn terapija kombinata) jista' jgħawwi r-reazzjonijiet avversi ta' fluticasone furoate/vilanterol. Revinty Ellipta m'għandux jintuza flimkien ma' agonisti adrenerġiċi beta₂ oħra li jaħdmu fit-tul jew prodotti mediċinali li fihom agonisti adrenerġiċi beta₂ li jaħdmu fit-tul.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'esponimenti li mhumiex klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' fluticasone furoate u vilanterol trifenate f'nisa tqal.

L-għoti ta' fluticasone furoate/vilanterol lil nisa tqal għandu jiġi kkunsidrat biss jekk il-benefiċċju mistenni għall-mara jkun akbar minn kwalunkwe riskju possibbli għall-fetu.

Treddiġh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' fluticasone furoate jew vilanterol trifenatate u/jew il-metaboliti fil-halib tas-sider tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qegħdin jitreddgħu ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament bi fluticasone furoate/vilanterol, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar il-fertilità fil-bniedem. Studji f'animali ma wrew l-ebda effett ta' fluticasone furoate/vilanterol trifenatate fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fluticasone furoate jew vilanterol m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Intużat dejta minn provi kliniċi kbar dwar l-ażżma u COPD biex tiġi determinata l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' fluticasone furoate/vilanterol. Fil-programm ta' żvilupp kliniku dwar l-ażżma, total ta' 7,034 pazjent kienu inklużi f'valutazzjoni integrata tar-reazzjonijiet avversi. Fil-programm ta' żvilupp kliniku dwar COPD, total ta' 6,237 kienu inklużi f'valutazzjoni integrata tar-reazzjonijiet avversi.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni bi fluticasone furoate u vilanterol kienu wġiġh ta' ras u rinofaringite. Bl-eċċezzjoni tal-pulmonite u l-ksur, il-profil tas-sigurtà kien simili f'pazjenti bl-ażżma u COPD. Waqt l-istudji kliniċi, il-pulmonite u l-ksur kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'COPD.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Intużat il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenzi: komuni ħafna ($>1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$); mhux komuni ($>1/1,000$ sa $<1/100$); rari ($>1/10,000$ sa $<1/1,000$); rari ħafna ($<1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bir-reazzjonijiet l-aktar serji ppreżentati l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni(jiet) avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite* Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju Bronkite Influenza Kandidjasi fil-halq u l-gerżuma	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż anafilassi, angjoedema, raxx u ħakk	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà	Rari
Disturbi fis-sistema nervuza	Ugħigh ta' ras Rogħda	Komuni ħafna Rari
Disturbi fl-għajnejn	Vista mċajpra (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Extrasistoli Palpitazzjonijiet Takikardija	Mhux komuni Rari Rari
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinofaringite Ugħigh orofaringali Sinožite Faringite Rinite Sogħla Disfonija Bronkospazmu paradossali	Komuni ħafna Komuni Rari
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Ugħigh fid-dahar Ksur** Spazmi tal-muskoli	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni

*, ** Ara 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula' hawn isfel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Pulmonite (ara s-sezzjoni 4.4)

F'analizi integrata taż-żewġ studji ripetuti ta' sena b' COPD moderat sa sever (skrinjar wara l-bronkodilatur imbassar medju FEV₁ ta' 45%, devjazzjoni standard (SD) 13%) b'taħrix fis-sena ta' qabel (n = 3255), in-numru ta' episodji ta' pulmonite għal kull 1000 pazjent sena kien 97.9 b'FF/VI 184/22 mikrogrammi, 85.7 fl-FF/VI 92/22 mikrogrammi u 42.3 fil-grupp VI 22 mikrogrammi. Għal pulmonite severa, l-għadd korrespondenti ta' episodji għal kull 1000 sena ta' pazjenti kienu 33.6, 35.5 u 7.6 rispettivament, filwaqt li għal pulmonite severa, l-episodji korrespondenti għal kull 1000 pazjent snin kienu 35.1 għal FF/VI 184/22 mikrogrammi, 42.9 b'FF/VI 92/22 mikrogrammi, 12.1 b'VI 22 mikrogrammi. Finalment, il-każijiet aġġustati għall-espożizzjoni ta' pulmonite fatali kienu 8.8 għal FF/VI 184/22 mikrogrammi meta mqabbla ma' 1.5 għal FF/VI 92/22 mikrogrammi u 0 għal VI 22 mikrogrammi.

Fi studju kkontrollat bi placebo (SUMMIT) f'individwi b' COPD moderata (skrinjar wara l-bronkodilatur percentwali medju FEV₁ ta' 60%, SD 6%), u bi storja ta', jew b'riskju akbar ta' mard kardjovaskulari, l-inċidenza tal-pulmonite ma' FF/VI, FF, VI u placebo kienet: avvenimenti avversi (6%, 5%, 4%, 5%); avvenimenti avversi serji (3%, 4%, 3%, 3%); imwiet aġġudikati waqt il-kura minhabba l-pulmonite (0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.2%); ir-rati aġġustati għall-esponiment (għal kull 1000 sena ta' kura) kienu: avvenimenti avversi (39.5, 42.4, 27.7, 38.4); avvenimenti avversi serji (22.4, 25.1, 16.4, 22.2); imwiet aġġudikati waqt il-kura minhabba l-pulmonite (1.8, 1.5, 0.9, 1.4) rispettivament.

F'analizi integrata ta' 11-il studju dwar l-ażma (7,034 pazjent), l-inċidenza ta' pulmonite għal kull 1000 sena tal-pazjent kienet 18.4 għal FF/VI 184/22 mikrogrammi kontra 9.6 għal FF/VI 92/22 mikrogrammi u 8.0 fil-grupp tal-placebo.

****Ksur**

F'żewġ studji ripetuti ta' 12-il xahar f'total ta' 3,255 pazjent b' COPD, l-inċidenza tal-ksur fl-għadam b'mod ġenerali kienet baxxa fil-gruppi kollha ta' kura, b'inċidenza oġġla fil-gruppi kollha li ħadu Revinty Ellipta (2%) meta mqabbel mal-grupp li ħa vilanterol 22 mikrogramma (<1%). Għalkemm kien hemm aktar ksur fil-gruppi li ħadu Revinty Ellipta meta mqabbel mal-grupp li ħa vilanterol 22 mikrogramma, ksur tipikament assoċjat mal-użu ta' kortikosteroidi (eż. kompressjoni spinali/ksur fil-partijiet toraċiċi u lombari tas-sinistra, ksur fil-ġenbejn u aċetubulari) seħħ f'<1% tal-gruppi li ngħataw Revinty Ellipta u vilanterol.

Għall-istudju SUMMIT, l-inċidenza tal-avvenimenti kollha ta' ksur ma' FF/VI, FF, VI u placebo kienu 2% f'kull fergħa; ksur assoċjat b'mod komuni mal-użu tal-ICS kien inqas minn 1% f'kull fergħa. Ir-rati aġġustati għall-esponiment (għal kull 1000 sena ta' kura) għall-avvenimenti kollha ta' ksur kienu 13.6, 12.8, 13.2, 11.5 rispettivament; ksur assoċjat b'mod komuni mal-użu tal-ICS kien 3.4, 3.9, 2.4, 2.1 rispettivament.

F'analizi integrata ta' 11-il studju dwar l-ażma (7,034 pazjent), l-inċidenza tal-ksur kienet ta' <1%, u ġeneralment kienet assoċjata ma' trawma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi u sinjali

Doża eċċessiva ta' fluticasone furoate/vilanterol tista' tipproduċi sinjali u sintomi minhabba l-azzjonijiet tal-komponenti individwali, inklużi dawk li jidhru b'doża eċċessiva ta' agonisti beta₂ oħra u konsistenti mal-effetti magħrufa tal-kategorija ta' kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs (ara sezzjoni 4.4).

Kura

Ma hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva bi fluticasone furoate/vilanterol. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jinghata kura ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

L-imblokk beta kardjoselettiv għandu jigi kkunsidrat biss għal effetti ta' doża eċċessiva profonda b'vilanterol li jkunu ta' thassib kliniku u ma jirrispondux għall-miżuri ta' sostenn. Prodotti mediċinali ta' imblokk beta kardjoselettiv għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti bi storja ta' bronkospażmu.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikata jew kif rakkomandata miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard ostruttiv tal-passaġġi tal-arja, adrenergici flimkien ma' kortikosteroidi jew mediċini oħra, esklużi antikolinergici Kodiċi ATC: R03AK10.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fluticasone furoate u vilanterol jirrapprezentaw żewġ kategoriji ta' medikazzjonijiet (kortikosteroid sintetiku u agonist li jaħdem fit-tul tar-riċetturi beta₂).

Effetti farmakodinamiċi

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate huwa kortikosteroid sintetiku trifluworinat b'attività antiinfjammatorja b'saħħitha. Il-mekkaniżmu preċiż li bih fluticasone furoate jaffettwa s-sintomi tal-ażżma u tal-COPD mhux magħruf. Il-kortikosteroidi ntwerew li għandhom firxa wiesgħa ta' azzjonijiet fuq diversi tipi ta' ċelloli (eż. eosinofili, makrofagi, limfoċiti) u medjaturi (eż. ċitokini u kemokini involuti fl-infjammazzjonijiet).

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate huwa agonist adrenergiku selettiv, li jaħdem fit-tul, ta' beta₂ (LABA).

L-effetti farmakoloġiċi tas-sustanzi attivi agonisti tal-adrenoriċetturi beta₂, inkluż vilanterol trifenate, huma tal-anqas parzjalment attribwibbli lill-istimulazzjoni tal-adenylate cyclase goċ-ċelloli, l-enzima li tikkatalizza l-konverżjoni ta' adenosine triphosphate (ATP) fi 3',5'-adenosine monophosphate ċikliku (AMP ċikliku). Iż-żieda fil-livelli ta' AMP ċikliku tikkawża r-rilassament tal-muskolu lixx tal-bronki u l-inibizzjoni tar-rilaxx ta' medjaturi ta' sensittività eċċessiva immedjata miċ-ċelloli, speċjalment miċ-ċelloli mast.

Isehhu interazzjonijiet molekulari bejn il-kortikosteroidi u l-LABAs, fejn l-isteroidi jattivaw il-gene tar-riċetturi beta₂, u b'hekk iżidu n-numru tar-riċetturi u s-sensittività u l-LABAs ihejju r-riċettur tal-glukokortikoidi għal attivazzjoni dipendenti fuq l-isteroidi u jzidu t-traslokazzjoni nukleari taċ-ċelloli. Dawn l-interazzjonijiet sinergistiċi huma riflessi f'żieda fl-attività antiinfjammatorja, li giet murija *in vitro* u *in vivo* f'firxa ta' ċelloli infjammatorji rilevanti għall-patofizjoloġija kemm tal-ażżma kif ukoll tal-COPD. F'ċelloli mononukleari tad-demem periferali minn individwi b' COPD, deher effett anti-infjammatorju akbar fil-preżenza tal-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol imqabbel ma' fluticasone furoate waħdu f'konċentrazzjonijiet miksuba f' doži kliniċi. L-effett anti-infjammatorju mtejjeb tal-komponent LABA kien simili għal dak miksub f'kombinazzjonijiet ICS/LABA oħrajn.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ażżma

Tliet studji double-blind, randomizzati, ta' fazi III (HZA106827, HZA106829 u HZA106837) ta' tul differenti evalwaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti. Il-pazjenti kollha kienu qegħdin jużaw ICS (Kortikosteroid li jittiehed man-nifs) bi jew mingħajr LABA għal mill-anqas 12-il ġimgħa qabel l-ewwel viżta. Fl-istudju HZA106837 il-pazjenti kollha kellhom taħrix wieħed li kien jeħtieġ kura b'kortikosteroidi orali fis-sena ta' qabel l-ewwel viżta. L-istudju HZA106827 dam għaddej 12-il ġimgħa u evalwa l-effikaċja ta' Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma [n=201] u FF (fluticasone furoate) 92 mikrograma [n=205]) meta mqabbel ma' plaċebo [n=203], kollha mogħtija darba kuljum. L-istudju HZA106829 dam għaddej 24 ġimgħa u evalwa l-effikaċja ta' Revinty Ellipta 184/22 mikrogramma [n=197] u FF 184 mikrogramma [n=194]), it-tnejn mogħtija darba kuljum meta mqabbel ma' fluticasone propionate (FP) 500 mikrogramma darbtejn kuljum [n=195]. Fl-istudju HZA106827/HZA106829 l-endpoints ko-primarji tal-effikaċja kienu l-bidla mil-linja bażi fl-inqas livell tal-FEV₁ fil-viżta klinika (qabel il-bronkodilatur u qabel id-doża) fit-tmiem tal-perjodu ta' kura fil-pazjenti kollha u l-FEV₁ serjali medju peżat fuq perjodu ta' 0-24 siegħa wara d-doża, ikkalkulata f'subsett ta' pazjenti fit-tmiem tal-perjodu ta' kura. Il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvataġġ matul il-kura kienet endpoint sekondarju potenzjat. Ir-rizultati għall-endpoints primarji u l-endpoints sekondarji prinċipali f'dawn l-istudji huma deskritti f'Tabella 1.

Tabella 1 – Rizultati tal-endpoints primarji u tal-endpoints sekondarji prinċipali fl-istudji HZA106827 u HZA106829

Studju Nru.	HZA106829		HZA106827	
Doża tal-kura ta' FF/VI*(mikrogrammi)	FF/VI 184/22 Darba Kuljum vs FF 184 Darba Kuljum	FF/VI 184/22 Darba Kuljum vs FP 500 Darbtejn Kuljum	FF/VI 92/22 Darba Kuljum vs FF 92 Darba Kuljum	FF/VI 92/22 Darba Kuljum vs plaċebo Darba Kuljum
Bidla mil-Linja bażi fl-Inqas livell tal-FEV₁ Last Observation Carried Forward (LOCF)				
Differenza bejn il-kuri	193 mL	210 mL	36 mL	172 mL
Valur p	p<0.001	p<0.001	p=0.405	p<0.001
(95% CI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
FEV₁ Serjali Medju Peżat fuq perjodu ta' 0-24 siegħa wara d-doża				
Differenza bejn il-kuri	136 mL	206 mL	116 mL	302 mL
Valur p	p=0.048	p=0.003	p=0.06	p<0.001
(95% CI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Bidla mil-Linja bażi fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa Hielsa minn Salvataġġ				
Differenza bejn il-kuri	11.7%	6.3%	10.6%	19.3%
Valur p	p<0.001	p=0.067	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(4.9, 18.4)	(-0.4, 13.1)	(4.3, 16.8)	(13.0, 25.6)
Bidla mil-Linja bażi fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa Mingħajr Sintomi				
Differenza bejn il-kuri	8.4%	4.9%	12.1%	18.0%
Valur p	p=0.010	p=0.137	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(2.0, 14.8)	(-1.6, 11.3)	(6.2, 18.1)	(12.0, 23.9)
Bidla mil-Linja bażi fil-Fluss Massimu ta' Nifs 'il Barra Filgħodu				
Differenza bejn il-kuri	33.5 L/min	32.9 L/min	14.6 L/min	33.3 L/min
Valur p	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.3, 41.7)	(24.8, 41.1)	(7.9, 21.3)	(26.5, 40.0)
Bidla mil-Linja bażi fil-Fluss Massimu ta' Nifs 'il Barra Waranofsinar				
Differenza bejn il-kuri	30.7 L/min	26.2 L/min	12.3 L/min	28.2 L/min
Valur p	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.5, 38.9)	(18.0, 34.3)	(5.8, 18.8)	(21.7, 34.8)

*FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol

HZA106837 kien studju b'tul tal-kura varjabbli (minn minimu ta' 24 ġimgħa sa massimu ta' 76 ġimgħa, bil-maġġoranza tal-pazjenti kkurati għal mill-anqas 52 ġimgħa). Fl-istudju HZA106837, il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu jew Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma [n=1009] jew FF 92 mikrogramma [n=1010], it-tnejn mogħtija darba kuljum. Fl-istudju HZA106837, l-endpoint primarju kien iż-żmien sal-ewwel taħrix sever tal-ażżma. Taħrix sever tal-ażżma kien definit bħala deterjorament tal-ażżma li kien

jehtieg l-użu ta' kortikosteroidi sistemici għal mill-anqas 3 ijiem jew dhul tal-pazjent l-isptar jew viżta fid-dipartiment tal-emergenza minhabba azzma li kienet tehtieg kortikosteroidi sistemici. Il-bidla medja agġustata mil-linja bażi fl-inqas livell tal- FEV_1 kienet ukoll evalwata bħala endpoint sekondarju.

Fl-istudju HZA106837, ir-riskju ta' taħrix sever tal-azzma f'pazjenti li kienu qegħdin jircievu Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma tnaqqas b'20% meta mqabbel ma' FF 92 mikrogrammi waħdu (proporzjon ta' riskju 0.795, $p=0.036$ 95% CI 0.642, 0.985). Ir-rata ta' taħrix sever tal-azzma għal kull pazjent fis-sena kienet ta' 0.19 fil-grupp li ha FF 92 (bejn wiehed u iehor 1 f'kull 5 snin) u 0.14 fil-grupp li ha Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma (madwar 1 f'kull 7 snin). Il-proporzjon tar-rata ta' taħrix għal Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma kontra FF 92 kien ta' 0.755 (95% CI 0.603, 0.945). Dan jirrappreżenta tnaqqis ta' 25% fir-rata ta' taħrix sever tal-azzma għall-pazjenti mogħtija Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma meta mqabbel ma' FF 92 ($p=0.014$). L-effett bronkodilatur ta' Revinty Ellipta għal 24 siegħa nżamm matul perjodu shih ta' kura ta' sena mingħajr evidenza ta' telf fl-effikaċja (l-ebda takifilassi). Revinty Ellipta 92 /22 mikrogramma wera b'mod konsistenti 83 mL sa 95 mL titjib fil- FEV_1 minimu f'gimghat 12, 36 u 52 u l-Endpoint meta mqabbel ma' FF 92 mikrogrammi ($p<0.001$ 95% CI 52, 126 mL fl-Endpoint). Erbgħa u erbgħin fil-mija tal-pazjenti fil-grupp li hadu Revinty Ellipta 92/22 kienu kkontrollati tajjeb ($ACQ7 \leq 0.75$) fl-aħhar tal-kura meta mqabbel ma' 36% tal-pazjenti fil-grupp li ha FF 92 mikrogramma ($p<0.001$ 95% CI 1.23, 1.82).

Studji kontra l-kombinazzjonijiet ta' salmeterol/fluticasone propionate

Fi studju ta' 24 gimgha (HZA113091) f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti mhux ikkontrollata, kemm Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma mogħti darba kuljum filgħaxija kif ukoll salmeterol/FP 50/220 mikrogrammi mogħti darbtejn kuljum urew titjib mil-linja bażi fil-funzjoni tal-pulmun. Iż-żidiet medji agġustati tal-kura mil-linja bażi fil- FEV_1 medju peżat ta' 341 mL fuq perjodu ta' 0-24 siegħa (fluticasone furoate/vilanterol) u 377 mL (salmeterol/FP) urew titjib ġenerali fil-funzjoni tal-pulmun fuq perjodu ta' 24 siegħa għaž-żewg trattamenti. Id-differenza medja agġustata tal-kuri, ta' 37 mL, bejn il-gruppi ma kinitx statistikament sinifikanti ($p=0.162$). Għall- FEV_1 minimu, il-pazjenti fil-grupp li ngħata fluticasone furoate/vilanterol kisbu bidla medja fil-LS mil-linja bażi ta' 281 mL u l-pazjenti fil-grupp li ngħata salmeterol/FP kisbu bidla ta' 300 mL; (id-differenza fil-medja agġustata ta' 19 mL (95%CI:-0.073, 0.034) ma kinitx statistikament sinifikanti ($p=0.485$).

Sar studju *randomised*, double-blind, ta' grupp parallel, ta' 24 gimgha (201378) biex jintwera n-nuqqas ta' inferjorità (bl-użu ta' margini ta' -100 mL għall- FEV_1 minimu) ta' fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogrammi darba kuljum għal salmeterol/FP 50/250 mikrogrammi darbtejn kuljum fl-adulti u fl-adolexxenti li l-azzma tagħhom kienet ikkontrollata tajjeb wara 4 gimghat ta' kura b'salmeterol/FP 50/250 mikrogrammi open-label darbtejn kuljum (N=1504). Il-pazjenti *randomised* għal FF/VI darba kuljum żammew funzjoni tal-pulmun komparabbli ma' dawk li ġew *randomised* għal salmeterol/FP darbtejn kuljum [differenza fl- FEV_1 minimu ta' +19 mL (95% CI: -11, 49)].

Ma sar l-ebda studju komparattiv kontra salmeterol/FP jew kontra bronkodilaturi stabbiliti ohra sabiex jitqabblu b'mod xieraq l-effetti fuq taħrix ta' COPD.

Monoterapija bi fluticasone furoate

Studju double-blind, randomizzat, ta' 24 gimgha, ikkontrollat bil-plaċebo (FFA112059) evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' FF 92 mikrogramma darba kuljum [n= 114] u FP 250 mikrogramma darbtejn kuljum [n=114] kontra plaċebo [n=115] f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti. Il-pazjenti kollha riedu jkunu hadu doża stabbli ta' ICS għal mill-anqas 4 gimghat qabel l-ewwel viżta (viżta ta' skrining) u ma kienx permess l-użu ta' LABAs fi żmien 4 gimghat mill-ewwel viżta. L-endpoint primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil- FEV_1 minimu tal-viżta klinika (qabel il-bronkodilatur u qabel id-doża) fit-tmiem tal-perjodu ta' kura. Il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvatagġ matul il-perjodu ta' kura ta' 24 gimgha kienet endpoint sekondarju potenzjat. Fl-24 gimgha, FF 92 u FP žiedu l- FEV_1 minimu b'146 mL (95% CI 36, 257 mL, $p=0.009$) u 145 mL (95% CI 33, 257 mL, $p=0.011$) rispettivament meta mqabbel mal-plaċebo. FF u FP it-tnejn žiedu l-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvatagġ b'14.8% (95% CI 6.9, 22.7, $p<0.001$) u 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, $p<0.001$) rispettivament kontra l-plaċebo.

Studju ta' esponiment għall-allergeni

L-effett bronkoprotettivi ta' fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma fuq ir-rispons azzmatiku bikri u tard għal allergen meħud man-nifs gie evalwat fi studju four-way crossover, b' dozi ripetuti, ikkontrollat bil-plaċebo (HZA113126) f' pazjenti li kellhom azzma hafifa. Il-pazjenti kienu randomizzati sabiex jirċievu fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma, FF 92 mikrogramma, vilanterol 22 mikrogramma jew plaċebo darba kuljum għal 21 jum segwiti minn esponiment għal allergen siegħa qabel id-doża finali. L-allergen kien dust mites tad-dar, frak mikroskopiku li jaqa' mill-gilda tal-qtates, jew polline tal-betula; l-għażla kienet ibbażata fuq testijiet ta' skrining individwali. Il-kejl serjali tal- FEV_1 gie mqabbel ma' valuri ta' qabel l-esponiment għall-allergen meħuda wara l-inalazzjoni ta' soluzzjoni ta' melħ (linja bażi). B' mod generali, l-akbar effetti fuq ir-rispons azzmatiku bikri deheru bi fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma meta mqabbel ma' FF 92 mikrogramma jew vilanterol 22 mikrogramma waħdu. Kemm fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma kif ukoll FF 92 mikrogramma tista' tgħid neħħew ir-rispons azzmatiku tard meta mqabbel ma' vilanterol waħdu. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma pprova protezzjoni konsiderevolment akbar kontra r-reattività eċċessiva tal-bronki kkawżata mill-allergeni meta mqabbel ma' monoterapija b' FF u vilanterol kif valutat f' Jum 22 permezz ta' esponiment għal methacholine.

Studju dwar l-effetti bronkoprotettivi u tal-assi HPA

L-effetti bronkoprotettivi u tal-assi HPA ta' FF kontra FP jew budesonide (BUD) ġew evalwati fi studju b' zieda fid-doži ripetuti, ikkontrollat bi plaċebo, crossover (203162) f' 54 adult bi storja ta' azzma, ikkaratterizzata minn rispons eċċessiv tal-passaġġ tal-arja u tal- $FEV_1 \geq 65\%$ previst. Il-pazjenti kienu randomizzati għal perjodu wiehed jew tnejn ta' kura, li fihom ħames fażijiet ta' zieda fid-doża ta' 7 ijiem ta' FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramma/jum), FP (50, 200, 500, 1,000, 2,000 mikrogramma/jum), BUD (100, 400, 800, 1,600, 3,200 mikrogramma/jum), jew plaċebo. Wara kull fażi ta' zieda fid-doża, ġiet ivvalutata l-bronkoprotezzjoni permezz ta' rispons eċċessiv tal-passaġġ tal-arja għal sfida ta' adenosine-5'-monophosphate (AMP) (konċentrazzjoni provokattiva li tikkawża tnaqqis ta' $\geq 20\%$ fil- FEV_1 [AMP PC20]) u cortisol medju fil-plażma ppeżat b' 24 siegħa.

Fil-meded tad-doża terapewtika approvati għall-azzma, il-valuri (%) tas-soppressjoni tal-AMP PC20 (mg/mL) u ta' cortisol kienu: 81 sa 116 mg/mL u 7% sa 14% għal FF (100 sa 200 mikrogramma/jum), 20 sa 76 mg/mL u 7% sa 50% għal FP (200 sa 2,000 mikrogramma/jum), u 24 sa 54 mg/mL u 13% sa 44% għal BUD (400 sa 1,600 mikrogramma/jum), rispettivament.

Mard Kroniku Ostruttiv tal-Pulmuni

Il-programm ta' żvilupp kliniku dwar COPD inkluda studju randomizzat u kkontrollat ta' 12-il ġimgħa (HZA113107), żewġ studji randomizzati u kkontrollati ta' 6 xhur (HZA112206, HZA112207), żewġ studji randomizzati u kkontrollati ta' sena (HZA102970, HZA102871), u studju (SUMMIT) randomizzat u kkontrollat ta' sena waħda >1. Dawn kienu f' pazjenti b' dijanjosi klinika ta' COPD. Dawn l-istudji kienu jinkludu kejl tal-funzjoni tal-pulmun, dispneja u taħrix moderat u sever.

Studji ta' sitt xhur

HZA112206 u HZA112207 kienu studji double-blind, randomizzati, bi gruppi paralleli, ikkontrollati bil-plaċebo, li qabblu l-effett tal-kombinazzjoni ma' vilanterol u FF waħedhom u l-plaċebo. HZA112206 evalwa l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol 46 mikrogramma/22 mikrogramma [n=206] u fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma [n=206] meta mqabbla ma' FF (92 mikrogramma [n=206]), vilanterol (22 mikrogramma [n=205]) u l-plaċebo (n = 207), kollha mogħtija darba kuljum. HZA112207 evalwa l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma [n=204] u fluticasone furoate/vilanterol (184/22 mikrogramma [n=205]) meta mqabbla ma' FF (92 mikrogramma [n=204], 184 mikrogramma [n=203]) u vilanterol (22 mikrogramma [n=203]) u l-plaċebo (n = 205), kollha mogħtija darba kuljum.

Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom storja ta' tipjip ta' mill-anqas 10 snin ta' pakketti; proporzjon FEV₁/FVC wara salbutamol ta' anqas minn jew daqs 0.70; FEV₁ wara salbutamol ta' anqas minn jew daqs 70% imbassar u jkollhom punteġġ ta' dispneja modifikat tal-Kunsill tar-Riċerka Medika (mMRC) ta' ≥2 (skala 0-4) fl-iskrinjar. Fl-iskrinjar, il-FEV₁ medju qabel il-bronkodilatur kien ta' 42.6% u 43.6% imbassar, u r-riversibbiltà medja kienet ta' 15.9% u 12.0% fl-istudji HZC112206 u HZC112207, rispettivament. L-endpoints ko-primarji fiż-żewġ studji kienu l-FEV₁ medju peżat minn żero sa 4 sigħat wara d-doża f'Jum 168 u l-bidla mil-linja bażi fil-FEV₁ minimu qabel id-doża f'Jum 169.

F'analizi integrata taż-żewġ studji, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma wera titjib klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-pulmun. F'Jum 169 fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma u vilanterol żiedu l-FEV₁ minimu medju aġġustat b'129 mL (95% CI: 91, 167 mL, p<0.001) u 83 mL (95% CI: 46, 121 mL, p<0.001) rispettivament meta mqabbla mal-plaċebo. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma żied il-FEV₁ minimu b'46 mL meta mqabbel ma' vilanterol (95% CI: 8, 83 mL, p= 0.017). F'Jum 168 fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma u vilanterol żiedu l-FEV₁ medju peżat aġġustat fuq perjodu ta' 0-4 sigħat b'193 mL (95% CI: 156, 230 mL, p<0.001) u 145 mL (95% CI: 108, 181 mL, p<0.001) rispettivament meta mqabbla mal-plaċebo. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma żied il-FEV₁ medju peżat aġġustat fuq perjodu ta' 0-4 sigħat b'148 mL meta mqabbel ma' FF waħdu (95% CI: 112, 184 mL, p< 0.001).

Studji ta' 12-il xahar

L-istudji HZC102970 u HZC102871 kienu studji double-blind, randomizzati, bi gruppi paralleli, ta' 52 ġimgħa li qabblu l-effett ta' fluticasone furoate/vilanterol 184/22 mikrogramma, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma, fluticasone furoate/vilanterol 46/22 mikrogramma ma' vilanterol 22 mikrogramma, kollha mogħtija darba kuljum, fuq ir-rata annwali ta' taħrix moderat/sever f'pazjenti b' COPD li kellhom storja ta' tipjip ta' mill-anqas 10 snin ta' pakketti u proporzjon FEV₁/FVC wara salbutamol ta' anqas minn jew daqs 0.70 u FEV₁ wara salbutamol ta' anqas minn jew daqs 70% imbassar u storja dokumentata ta' ≥ taħrix wieħed ta' COPD li kien jeħtieġ antibijotiċi u/jew kortikosteroidi orali jew dhul l-isptar qabel l-ewwel viżta. L-endpoint primarju kienet ir-rata annwali ta' taħrix moderat u sever. Taħrix moderat/sever kien definit b'ħala deterjorament tas-sintomi li kien jeħtieġ trattament b'kortikosteroidi orali u/jew antibijotiċi jew rikoveru tal-pazjent l-isptar. Iż-żewġ studji kellhom perjodu ta' twassil għalihom ta' 4 ġimgħat li matulu l-pazjenti kollha ngħataw salmeterol/FP 50/250 mikrogrammi open-label darbtejn kuljum biex tiġi standardizzata l-farmakoterapija għal COPD u biex tiġi stabbilizzata l-marda qabel ir-randomizzazzjoni għall-medikazzjoni blinded tal-istudju għal 52 ġimgħa. Qabel il-perjodu ta' twassil għall-istudji kliniċi, il-pazjenti waqqfu l-użu ta' medikazzjonijiet preċedenti għal COPD għajr il-bronkodilaturi li jaħdmu malajr. L-użu fl-istess ħin ta' bronkodilaturi li jaħdmu fit-tul, meħuda man-nifs (agonisti beta₂ u antikolinergiči), prodotti kombinati ta' ipratropium/salbutamol, agonisti beta₂ orali, u preparazzjonijiet tat-theophylline ma kinux permessi matul il-perjodu tal-kura. Il-kortikosteroidi orali u l-antibijotiċi kienu permessi għat-trattament akut ta' taħrix tal-COPD b'linji gwida speċifiċi għall-użu. Il-pazjenti użaw salbutamol fuq bażi ta' skont il-ħtieġa matul l-istudji.

Ir-riżultati taż-żewġ studji wrew li l-kura bi fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma darba kuljum irriżultat f'rata annwali aktar baxxa ta' taħrix moderat/sever tal-COPD meta mqabbel ma' vilanterol (Tabella 2).

Tabella 2: Analizi tar-Rati ta' Tahrix wara 12-il xahar ta' kura

Endpoint	HZC102970		HZC102871		HZC102970 u HZC102871 integrati	
	Vilanterol (n=409)	fluticasone furoate/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	fluticasone furoate/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	fluticasone furoate/vilanterol 92/22 (n=806)
Tahrix moderat u sever						
Rata annwali medja aġġustata	1.14	0.90	1.05	0.70	1.11	0.81
Proporzjon vs VI		0.79 (0.64,0.97)		0.66 (0.54, 0.81)		0.73 (0.63, 0.84)
95% CI		0.024		<0.001		<0.001
valur p		21		34		27
% ta' tnaqqis		(3, 36)		(19,46)		(16, 37)
95% CI						
Differenza assoluta fin-numru għal kull sena vs VI (95% CI)		0.24 (0.03, 0.41)		0.36 (0.20, 0.48)		0.30 (0.18, 0.41)
Żmien sal-ewwel tahrix: Proporzjon ta' periklu (95% CI)		0.80 (0.66, 0.99)		0.72 (0.59, 0.89)		0.76 (0.66, 0.88)
% ta' tnaqqis tar-riskju		20		28		24
valur p		0.036		0.002		p<0.001

F'analizi integrata ta' HZC102970 u HZC102871 f'Ġimġha 52, deher titjib fil- FEV_1 minimu medju aġġustat (42 mL 95% CI: 19, 64mL, $p<0.001$) meta l-kombinazzjoni fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma tqabblat kontra vilanterol 22 mikrogramma. L-effett bronkodilatur għal 24 siegħa ta' fluticasone furoate/vilanterol inżamm mill-ewwel doża matul perjodu shiħ ta' kura ta' sena mingħajr l-ebda evidenza ta' telf fl-effikaċja (l-ebda takifilassi).

B'mod ġenerali, fiż-żewġ studji kombinati, 2009 (62%) pazjenti kellhom storja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari fl-iskrinjar. L-inċidenza ta' storja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari kienet simili bejn il-gruppi ta' kura, bil-pazjenti fis-sottogrupp tal-istorja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari jbatu l-aktar minn pressjoni għolja (46%), segwita mill-iperkolesterolemija (29%) u d-dijabete mellitus (12%). Effetti simili fit-tnaqqis ta' tahrix moderat u sever kienu osservati f'dan is-sottogrupp meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali. F'pazjenti bi storja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma rrizulta f'rata annwali konsiderevolment aktar baxxa ta' tahrix moderat/sever tal-COPD meta mqabbel ma' vilanterol (rati annwali medji aġġustati ta' 0.83 u 1.18 rispettivament, tnaqqis ta' 30% (95% CI 16, 42%, $p<0.001$)). Deher ukoll titjib fil- FEV_1 minimu medju aġġustat (44 mL 95% CI: 15, 73mL, ($p=0.003$) f'dan is-sottogrupp f'Ġimġha 52 meta l-kombinazzjoni fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma tqabblat kontra vilanterol 22 mikrogramma.

Studji > durata ta' sena

SUMMIT kien studju b'aktar minn centru wiehed, double-blind, randomizzat li jevalwa l-effett ta' fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma fuq is-sopravivenza meta mqabbel ma' placebo f'16,485 individwu. L-endpoint primarju kien il-mortalità minn kull kawża u endpoint sekondarju kien kompost ta'

avvenimenti kardjovaskulari (mewt kardjovaskulari waqt il-kura, infart mijokardjali, puplesija, angina instabbli, jew attakk tranżitorju iskemiku).

Qabel il-każwalizzazzjoni, l-individwi kienu mitluba jwaqqfu medikazzjonijiet preċedenti għal COPD użati fil-linja bażi, li inkludew bronkodilaturi li jaħdmu fit-tul kif ukoll kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs (28%), bronkodilaturi li jaħdmu fit-tul waħedhom (11%) u kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs waħedhom (4%). L-individwi mbagħad ġew randomizzati biex jirċievu jew fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma, fluticasone furoate 92 mikrogramma, vilanterol 22 mikrogramma, jew placebo, u kkurati għal medja ta' 1.7 snin (SD = 0.9 snin).

L-individwi kellhom COPD moderata (FEV tal-iskrinjar wara l-bronkodilatur perċentwal medju, ta' 60% [SD = 6%], u storja ta', u riskju akbar ta' mard kardjovaskulari. Fit-12-il xahar ta' qabel l-istudju, 61% tal-individwi ma rrapportaw l-ebda taħrix tal-COPD u 39% tal-individwi rrapportaw ≥ 1 taħrix moderat/sever tal-COPD.

Il-mortalità minn kull kawża kienet: fluticasone furoate/vilanterol, 6.0%; placebo, 6.7%; fluticasone furoate, 6.1%; vilanterol, 6.4%. Il-mortalità minn kull kawża aġġustata għall-esponiment għal 100 pazjent kull sena (% kull sena) kienet: fluticasone furoate/vilanterol, 3.1 % kull sena; placebo, 3.5 % kull sena; fluticasone furoate, 3.2% kull sena; u vilanterol, 3.4 % kull sena. Ir-riskju tal-mortalità bi fluticasone furoate/vilanterol ma kienx ferm differenti meta mqabbel mal-placebo (HR 0.88; 95% CI: 0.74 sa 1.04; p=0.137), fluticasone furoate (HR 0.96; 95% CI: 0.81 sa 1.15; p=0.681) jew vilanterol (HR 0.91; 95% CI: 0.77 sa 1.09; p=0.299).

Ir-riskju tal-avveniment kompost kardjovaskulari ma' fluticasone furoate/vilanterol ma kienx ferm differenti meta mqabbel mal-placebo (HR 0.93; 95% CI: 0.75 sa 1.14), fluticasone furoate (HR 1.03; 95% CI: 0.83 sa 1.28) jew vilanterol (HR 0.94; 95% CI: 0.76 sa 1.16).

Studji kontra l-kombinazzjonijiet ta' salmeterol/fluticasone propionate

Fi studju ta' 12-il ġimgha (HZC113107) f'pazjenti b' COPD, kemm fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma mogħti darba kuljum fil-ġhodu kif ukoll salmeterol/FP 50/500 mikrogrammi mogħti darbtejn kuljum, urew titjib mil-linja bażi fil-funzjoni tal-pulmun. Iż-żidiet medji aġġustati tal-kura mil-linja bażi fil-FEV₁ medju peżat fuq perjodu ta' 0-24 sigħat, ta' 130 mL (fluticasone furoate/vilanterol) u 108 mL (FP/salmeterol) urew titjib ġenerali fil-funzjoni tal-pulmun fuq perjodu ta' 24 siegħa għaž-żewġ trattamenti. Id-differenza medja aġġustata fil-kuri ta' 22 mL (95% CI: -18, 63mL) bejn il-gruppi ma kinitx statistikament sinifikanti (p=0.282). Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fil-FEV₁ minimu f' Jum 85 kienet ta' 111 mL fil-grupp li ha fluticasone furoate/vilanterol u 88 mL fil-grupp li ha FP/salmeterol; id-differenza ta' 23 mL (95% CI: -20, 66) bejn il-gruppi ta' kura ma kinitx klinikament importanti jew statistikament sinifikanti (p=0.294). Ma sarux studji komparattivi kontra salmeterol/FP bit-taħrix bħala endpoint primarju.

Popolazzjoni pedjatrika

Ażżma

L-effikaċja u s-sigurtà ta' fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) mogħti darba kuljum meta mqabbel ma' FF mogħti darba kuljum fit-trattament tal-ażżma f'pazjenti pedjatriċi ta' bejn il-5 u l-11-il sena, ġew evalwati f'kuntest kliniku randomised, double-blind, multicentriku li dam 24 ġimgha u b'perjodu ta' segwitu ta' ġimgha (HZA107116) li involva 673 pazjent b'ażma mhux ikkontrollata, fuq kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs.

Is-suġġetti kollha kellhom terapija stabbli tal-ażma [agonist beta b'azzjoni qasira jew inalatur antagonist muskarinic b'azzjoni qasira flimkien ma' kortikosteroidi li jittieħed man-nifs (ICS)] għal mill-inqas 4 ġimghat qabel iż-Żjara 1. Il-pazjenti kienu sintomatiċi (jiġifieri, baqghu mhux ikkontrollati) fuq it-trattament eżistenti ta' tagħhom tal-ażżma .

Is-suġġetti ġew ittrattati b'fluticasone furoate/vilanterol 46/22 mikrogramma (337 pazjent) jew fluticasone furoate 46 mikrogramma (336 pazjent). Żewġ pazjenti, wieħed f'kull fergħa, ma kinux evalwati għall-effikaċja.

L-endpoint primarju kien bidla mil-linja bażi, medja fuq il-ġimgħat 1 sa 12 tal-perjodu ta' trattament, fil-fluss espiratorju massimu ta' filgħodu (PEF) ta' qabel id-doża (jigifieri, trough), miġbur kuljum permezz ta' djarju elettroniku tal-pazjent (differenza bejn il-kombinazzjoni FF/VI u FF). Bidla mil-linja bażi fil-perċentwali ta' perjodi ta' 24 siegħa mingħajr salvataġġ fuq ġimgħa 1 sa 12 tal-perjodu ta' trattament kienet endpoint sekondarju potenzjat għall-popolazzjoni ta' 5-11-il sena. Ma kien hemm l-ebda differenzi fl-effikaċja bejn FF/VI 46/22 mikrogramma u FF 46 mikrogramma (Tabella 3). L-ebda tħassib ġdid dwar is-sikurezza ma ġew identifikati matul dan l-istudju.

Tabella 3: Riżultati ta' endpoints primarji u sekondarji potenzjati f'HZA107116

Ġimgħat 1 to 12	Fluticasone furoate/Vilanterol* n=336	Fluticasone furoate* n=335
Endpoint primarju		
Bidla mil-Linja Bażi f'AM PEF (L/min)		
LS Bidla Medja (SE)	12.0 (1.86)	8.8 (1.86)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	3.2 (-2.0, 8.4), p=0.228	
Endpoint sekondarju potenzjat		
Bidla mil-Linja Bażi fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa mingħajr Salvataġġ		
LS Bidla Medja (SE)	27.1 (1.75)	25.8 (1.75)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	1.3 (-3.6, 6.2), p=0.614	

*Il-pazjenti kienu qed jirċievu FF/VI 46/22 mikrogrammi OD vs FF 46 mikrogrammi OD
OD = Darba Kuljum, LS = l-inqas kwadri, SE = żball standard, CI = intervall ta' kunfidenza, n = numru ta' parteċipanti fl-analiżi (ITT kollha: 337 għal FF/VI u 336 għal FF)

Mard Kroniku Ostruttiv tal-Pulmuni

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Revinty Ellipta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-COPD (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta għal fluticasone furoate/vilanterol meta mogħtija b'inalazzjoni bħala fluticasone furoate/vilanterol kienet bħala medja 15.2% u 27.3%, rispettivament. Il-bijodisponibilità orali kemm ta' fluticasone furoate kif ukoll ta' vilanterol kienet baxxa, medja ta' 1.26% u <2%, rispettivament. Minhabba din il-bijodisponibilità orali baxxa, l-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate u vilanterol wara t-tehid man-nifs huwa primarjament dovut għall-assorbiment tal-porzjon tad-doża meħud man-nifs li jasal fil-pulmun.

Distribuzzjoni

Wara għoti fil-vini, kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol jigu distribwiti estensivament b'volumi medji ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' 661 L u 165 L, rispettivament. Kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol għandhom assoċjazzjoni baxxa maċ-ċelloli ħomor tad-dem. It-twaħħil mal-proteini tal-plażma *in vitro*, ta' fluticasone furoate u vilanterol fil-plażma umana kien għoli, b'medja ta' >99.6% u 93.9%, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis fil-livell ta' twaħħil mal-proteini tal-plażma *in vitro* f'individwi b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Fluticasone furoate u vilanterol huma substrati għall-glikoproteina-P (P-gp), madankollu, l-għoti fl-istess hin ta' fluticasone furoate/vilanterol ma' inibituri tal-P-gp mhuwiex meqjus probabbli li jibdel l-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate jew vilanterol billi t-tnejn huma molekuli assorbiti tajjeb.

Bijotrasformazzjoni

Abbażi ta' dejta *in vitro*, ir-rotot tal-metaboliżmu kemm ta' fluticasone furoate kif ukoll ta' vilanterol fil-bniedem huma medjati prinċipalment permezz ta' CYP3A4.

Fluticasone furoate huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' idrolisi tal-grupp ta' S-fluoromethyl carbothioate f' metaboliti b'attività kortikosteroidi konsiderevolment imnaqqsa. Vilanterol huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' dealkilazzjoni-O f' firxa ta' metaboliti b'attività agonista ta' β_1 - u β_2 konsiderevolment imnaqqsa.

Eliminazzjoni

Wara għoti orali, fluticasone furoate kien eliminat fil-bniedem prinċipalment permezz tal-metaboliżmu, bil-metaboliti jitnehhew kważi esklussivament fl-ippurgar, b' <1% tad-doża radjuattiva rkuprata tiġi eliminat fl-awrina.

Wara għoti orali, vilanterol ġie eliminat prinċipalment permezz tal-metaboliżmu segwit mit-tnehhija tal-metaboliti fl-awrina u l-ippurgar ta' madwar 70% u 30% rispettivament tad-doża radjuattiva fi studju radjutikkettat fil-bniedem bir-rotta orali. Il-half-life apparenti tal-eliminazzjoni ta' vilanterol mill-plażma wara għoti wieħed man-nifs ta' fluticasone furoate/vilanterol kienet, bħala medja, 2.5 sigħat. Il-half-life effettiva għall-akkumulazzjoni ta' vilanterol, kif stabbilita permezz tal-għoti bit-teħid man-nifs ta' dozi ripetuti ta' vilanterol 25 mikrogramma, hija ta' 16.0-il siegħa f' individwi bl-ażżma u ta' 21.3 sigħat f' individwi b' COPD.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolexxenti (12-il sena jew aktar), ma hemm l-ebda modifika rakkomandata fid-doża.

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol ġew studjati f' pazjenti ta' bejn 5 u 11-il sena, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija (ara sezzjoni 4.2). Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol fit-tfal ta' taħt il-5 snin ma ġewx determinati.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-effetti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' fluticasone furoate u vilanterol kienu determinati fi studji ta' fażi III dwar COPD u l-ażżma. Ma kien hemm l-ebda evidenza li l-età (12 sa 84 sena) taffettwa l-farmakokinetika ta' fluticasone furoate u vilanterol f' individwi bl-ażżma.

Ma kien hemm l-ebda evidenza li l-età taffettwa l-farmakokinetika ta' fluticasone furoate f' individwi b' COPD filwaqt li kien hemm żieda (37%) fl-AUC₍₀₋₂₄₎ ta' vilanterol matul il-firxa osservata ta' etajiet minn 41 sa 84 sena. Għal persuna anzjana (età ta' 84 sena) b' piż tal-ġisem baxx (35 kg), l-AUC₍₀₋₂₄₎ ta' vilanterol huwa previst li tkun 35% oghla mill-istima għall-popolazzjoni (persuna b' COPD ta' 60 sena u piż tal-ġisem ta' 70 kg), filwaqt li s-C_{max} ma nbidlitx. Dawn id-differenzi mhumiex probabbli li jkunu ta' rilevanza klinika.

M'hemmx modifiki rakkomandati fid-doża għal persuni anzjani bl-ażżma u persuni anzjani b' COPD.

Indeboliment tal-kliewi

Studju kliniku tal-farmakoloġija ta' fluticasone furoate/vilanterol wera li indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina ta' <30mL/min) ma wassalx għal esponiment konsiderevolment oghla għal

fluticasone furoate jew vilanterol jew għal effetti sistemici aktar qawwija tal-kortikosteroidi jew tal-agonisti beta₂ meta mqabbel ma' persuni b'saħħithom.

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

L-effetti ta' emodjalisi ma' gewx studjati.

Indeboliment tal-fwied

Wara għoti ripetuti ta' fluticasone furoate/vilanterol għal 7 ijiem, kien hemm żieda fl-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate (sa tliet darbiet aktar kif imkejje mill-AUC₍₀₋₂₄₎) f'individwi b'indeboliment tal-fwied (Child-Pugh A, B jew C) meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Iż-żieda fl-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B; fluticasone furoate/vilanterol 184/22 mikrogramma) kienet assoċjata ma' tnaqqis medju ta' 34% fil-cortisol fis-serum meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. L-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate normalizzat għad-doża kien simili f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (Child-Pugh B jew C).

Wara għoti ripetuti ta' fluticasone furoate/vilanterol għal 7 ijiem, ma kien hemm l-ebda żieda sinifikanti fl-esponiment sistemiku għal vilanterol (C_{max} u AUC) f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat, jew sever (Child-Pugh A, B jew C).

Ma kienx hemm effetti klinikament rilevanti tal-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol fuq l-effetti sistemici beta-adrenerġici (ir-rata tal-qalb jew il-potassju fis-serum) f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (vilanterol, 22 mikrogramma) jew b'indeboliment tal-fwied sever (vilanterol, 12.5 mikrogrammi) meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

F'individwi bl-ażżma, l-istimi tal-AUC₍₀₋₂₄₎ ta' fluticasone furoate għal individwi mil-Lvant tal-Asja, Ġappuniżi u min-Nofsinhar tal-Asja (12-13% tal-individwi) kienu bħala medja 33% sa 53% oghla meta mqabbla ma' gruppi razzjali oħra. Madankollu, ma kien hemm l-ebda evidenza li l-esponiment sistemiku oghla f'din il-popolazzjoni huwa assoċjat ma' effett akbar fuq it-tnehhija tal-cortisol mill-awrina f'24 siegħa. Bħala medja, is-C_{max} ta' vilanterol hija prevista li tkun 220 sa 287% oghla u l-AUC₍₀₋₂₄₎ komparabbli għal dawk l-individwi ta' nisel Asjatiku meta mqabbel ma' individwi minn gruppi razzjali oħra. Madankollu, ma kien hemm l-ebda evidenza li din is-C_{max} oghla ta' vilanterol wasslet għal effetti klinikament sinifikanti fuq ir-rata tal-qalb.

F'individwi b' COPD, l-istimi tal-AUC₍₀₋₂₄₎ ta' fluticasone furoate għal individwi mil-Lvant tal-Asja, Ġappuniżi u min-Nofsinhar tal-Asja (13-14% tal-individwi) kienu bħala medja 23% sa 30% oghla meta mqabbla ma' individwi Kawkasi. Madankollu, ma kien hemm l-ebda evidenza li l-esponiment sistemiku oghla f'din il-popolazzjoni huwa assoċjat ma' effett akbar fuq it-tnehhija tal-cortisol mill-awrina f'24 siegħa. Ma kien hemm l-ebda effett tar-razza fuq l-istimi tal-parametri farmakokinetici ta' vilanterol f'individwi b' COPD.

Sess tal-persuna, piż u BMI

Ma kien hemm l-ebda evidenza li s-sess, il-piż jew il-BMI (indici tal-massa tal-ġisem) tal-persuna jaffettwaw il-farmakokinetika ta' fluticasone furoate fuq il-baži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta ta' fażi III minn 1213-il individwu bl-ażżma (712-il mara) u 1225 individwu b' COPD (392 mara).

Ma kien hemm l-ebda evidenza li s-sess, il-piż jew il-BMI jaffettwaw il-farmakokinetika ta' vilanterol fuq il-baži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fi 856 individwu bl-ażżma (500 mara) u 1091 individwu b' COPD (340 mara).

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża abbaži tas-sess, il-piż jew il-BMI.

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

L-effetti farmakoloġiċi u tossikoloġiċi li deheru bi fluticasone furoate jew vilanterol fi studji li ma kinux kliniċi kienu dawk tipikament assoċjati mal-kortikosteroidi jew l-agonisti beta₂. L-ghoti ta' fluticasone furoate flimkien ma' vilanterol ma rrizulta fl-ebda tossiċità ġdida sinifikanti.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kancer

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate ma kienx ġenotossiku f' batterija standard ta' studji u ma kienx karċinoġeniku fi studji tal-inalazzjoni tul il-ħajja fil-firien jew fil-ġrieden b' esponimenti simili għal dawk bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

Vilanterol trifenate

Fi studji dwar it-tossiċità ġenetika, vilanterol (bħala alpha-phenylcinnamate) u l-aċidu trifenilaċetiku ma kinux ġenotossiċi, li jindika li vilanterol (bħala trifenate) ma jirrapprezentax periklu ġenotossiku għall-bnedmin.

B' mod konsistenti mas-sejbiet għal agonisti beta₂ oħra, fi studji tal-inalazzjoni tul il-ħajja, vilanterol trifenate kkawża effetti proliferattivi fl-apparat riproduttiv tal-firien u l-ġrieden nisa u fil-glandola pitwatarja tal-firien. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-inċidenza ta' tumuri fil-firien u l-ġrieden b' esponimenti 1.2 jew 30 darba aktar, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

Tossiċità għar-riproduzzjoni u l-iżvilupp

Fluticasone furoate

L-effetti li deheru wara l-ghoti permezz tat-tehid man-nifs ta' fluticasone furoate flimkien ma' vilanterol fil-firien kienu simili għal dawk li deheru bi fluticasone furoate waħdu.

Fluticasone furoate ma kienx teratoġeniku fil-firien jew il-fniek, iżda ttardja l-iżvilupp fil-firien u kkawża l-abort fil-fniek b' dozi tossiċi għall-omm. Ma kienx hemm effetti fuq l-iżvilupp fil-firien b' esponimenti bejn wieħed u ieħor tliet darbiet akbar minn dawk bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate ma kienx teratoġeniku fil-firien. Fi studji tal-inalazzjoni fil-fniek, vilanterol trifenate kkawża effetti simili għal dawk li deheru b' agonisti beta₂ oħra (palat mixquq, kpiepel tal-ghajnejn miftuħin, fużjoni sternali u liwja/rotazzjoni ħażina tad-dirghajn u r-riġlejn). Meta ngħata taht il-ġilda, ma kienx hemm effetti b' esponimenti 84 darba aktar minn dawk bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

La fluticasone furoate u lanqas vilanterol trifenate ma kellhom effetti avversi fuq il-fertilità jew fuq l-iżvilupp ta' qabel jew ta' wara t-twelid fil-firien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali waqt l-użu wara l-ftuħ tat-trej: 6 ġimgħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Jekk ikun maħżun fi friġġ, ħalli l-inalatur jerga' jiġi għat-temperatura tal-kamra għal mill-anqas siegħa qabel l-użu.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Ikteb id-data li fiha l-inalatur għandu jintrema fuq it-tikketta fl-ispazju pprovdut. Id-data għandha tiġi miżjuda malli l-inalatur jitneħħa mit-trej.

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

L-inalatur Ellipta jikkonsisti minn korp griż ċar, għatu isfar tal-bieċa tal-ħalq u counter tad-dożi, ippakkjat fi trej laminat tal-fojl li fih qartas tas-silika ġel dessikant. It-trej huwa ssiġillat b'għatu tal-fojl li jista' jitneħħa.

L-inalatur huwa strument multi-komponenti magħmul minn polypropylene, polyethylene ta' densità għolja, polyoxymethylene, polybutylene terephthalate, acrylonitrile butadiene styrene, polycarbonate u stainless steel.

L-inalatur fih żewġ strixxi tal-fojli laminati tal-fojl tal-aluminju li jagħtu total ta' 14 jew 30 doża (provvista ta' 14 jew 30 jum).

Pakketti ta' Inalaturi ta' 14 jew ta' 30 doża. Pakkett multiplu ta' 3 Inalaturi ta' 30 doża kull wieħed.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

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

EU/1/14/929/001
EU/1/14/929/002
EU/1/14/929/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Mejju 2014
Data ta' l-aħħar tiġdid: 26 ta' Lulju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Revinty Ellipta 184 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull inalazzjoni waħdanija tipprowdi doża mogħtija (id-doża li tohroġ mill-biċċa tal-ħalq) ta' 184 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bħala trifenatate). Din tikkorrispondi għal doża lesta minn qabel ta' 200 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 25 mikrogramma vilanterol (bħala trifenatate).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull doża mogħtija fiha madwar 25 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

Trab abjad f'inalatur (Ellipta) griż ċar b'għatu isfar tal-biċċa tal-ħalq u counter tad-doži.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ażżma

Revinty Ellipta hu indikat għat-trattament regolari tal-ażżma f'persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq fejn l-użu ta' prodott medikinali kombinat (agonisti beta₂ li jaħdmu fit-tul u kortikosteroid li jittiehed man-nifs) ikun adattat:

- pazjenti li ma jkunux ikkontrollati adegwatament b'kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs u agonisti beta₂ li jaħdmu malajr, meħudin man-nifs 'kif meħtieġa'.
- pazjenti diġà ikkontrollati adegwatament kemm b'kortikosteroidi li jittiehed man-nifs kif ukoll b'agonista beta₂ li jaħdem fit-tul.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Ażżma

Pazjenti bl-ażma għandhom jingħataw il-qawwa ta' Revinty Ellipta li fih id-doża xierqa ta' fluticasone furoate (FF) għas-severità tal-marda tagħhom. Min jordnah għandu jkun konxju li f'pazjenti bl-ażma, fluticasone furoate (FF) 100 mikrogramma darba kuljum huwa bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għal fluticasone propionate (FP) 250 mikrogramma darbtejn kuljum, filwaqt li FF 200 mikrogramma darba kuljum huma bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għal FP 500 mikrogramma darbtejn kuljum.

Adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq

Doża tal-bidu ta' inalazzjoni waħda ta' Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma darba kuljum għandha tiġi kkunsidrata għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu kortikosteroid ta' doża baxxa sa medja flimkien ma' agonist beta₂ li jaħdem fit-tul. Jekk il-pazjenti ma jkunux ikkontrollati adegwatament b'Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma, id-doża tista' tiżdied għal 184/22 mikrogramma, li jista' jipprovi titjib addizzjonali fil-kontroll tal-ażżma.

Il-pazjenti għandhom jergġu jġu valutati b'mod regolari minn professjonist tal-kura tas-saħħa sabiex il-qawwa ta' fluticasone furoate/vilanterol li jkunu qegħdin jirċievu tibqa' ottimali u tinbidel biss fuq parir mediku. Id-doża għandha tiġi titrata għall-aktar doża baxxa li biha jinżamm kontroll effettiv tas-sintomi.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogramma għandu jiġi kkunsidrat għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu doża oġhla ta' kortikosteroid li jittiehed man-nifs flimkien ma' agonist beta₂ li jaħdem fit-tul.

Il-pazjenti s-soltu jesperjenzaw titjib fil-funzjoni tal-pulmun fi żmien 15-il minuta min-nifs ta' Revinty Ellipta.

Madankollu, il-pazjent għandu jkun infurmat li l-użu regolari ta' kuljum huwa meħtieġ biex jinżamm kontroll tas-sintomi tal-ażma u dak l-użu għandu jittkompla anke meta ma jkunx sintomatiku.

Jekk isseħħu sintomi fil-perjodu bejn id-doži, agonist beta₂ li jittiehed man-nifs, li jaħdem malajr għandu jintuża għal eżenzjoni immedjata.

Id-doża massima rakkomandata hi Revinty Ellipta 184/22 mikrogramma darba kuljum.

Tfal ta' taħt it-12-il sena

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Revinty Ellipta fit-tfal ta' taħt it-12-il sena ma ġewx determinati fl-indikazzjoni għall-ażżma.

Revinty Ellipta m'għandux jintuża fi tfal taħt it-12-il sena. Id-dejta disponibbli bħalissa hija deskritta f'sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti ta' 65 sena jew iktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Studji fuq individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever urew zieda fl-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate (kemm C_{max} kif ukoll AUC) (ara sezzjoni 5.2).

Għandha tintuża l-kawtela meta tingħata d-doża lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied li jistgħu jkunu aktar f'riskju ta' reazzjonijiet avversi sistemici assoċjati mal-kortikosteroidi.

Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever, id-doża massima hija 92/22 mikrogramma (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Revinty Ellipta qiegħed għall-użu orali man-nifs biss.

Huwa għandu jingħata fl-istess hin tal-ġurnata, kull jum.

Id-deċiżjoni finali dwar l-għoti tad-doża filgħaxija jew filgħodu għandha tithalla fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Wara l-inalazzjoni, il-pazjenti għandhom ilaħalhu halqhom bl-ilma mingħajr ma jibilgħuh.

Jekk tinqabeż doża, id-doża li jmiss għandha tittieħed fil-ħin tas-soltu l-għada.

Jekk jinħażen fi friġġ, l-inalatur għandu jithalla jerga' lura għat-temperatura tal-kamra għal mill-anqas siegħa qabel l-użu.

Meta l-inalatur jintuża għall-ewwel darba, m'hemmx bżonn jiġi ċċekkjat li qiegħed jaħdem sewwa, u li jiġi ppreparat għall-użu b'xi mod speċjali. Għandhom jiġu segwiti l-istruzzjonijiet pass pass.

L-inalatur ta' Ellipta huwa ppakkjat fi trej li fih qartas b' dessikant, biex inaqas l-umdità. Ladarba jinfetaħ, il-qartas tad-dessikant għandu jintrema.

Il-pazjent għandu jingħata parir biex ma jiftaħx it-trej qabel ma jkun lest biex jiġbed man-nifs doża

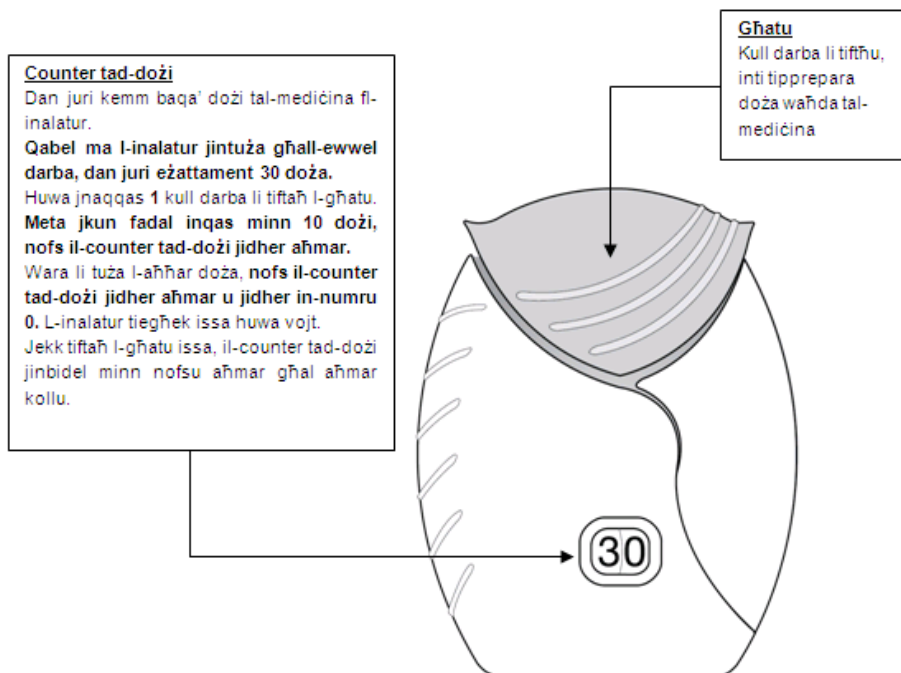
Meta l-inalatur jinħareġ mit-trej tiegħu, huwa jkun fil-pożizzjoni 'magħluq'. Id-data "Armi sa" għandha tinkiteb fuq it-tikketta tal-inalatur fl-ispazju pprovdut. Id-data "Armi sa" hija 6 ġimgħat mid-data ta' ftuħ tat-trej. Wara din id-data, l-inalatur ma għandux jintuża aktar. It-trej jista' jintrema wara l-ewwel ftuħ.

L-istruzzjonijiet pass pass muriġa hawn taħt għall-inalatur Ellipta ta' 30 doża japplikaw ukoll għall-inalatur Ellipta ta' 14-il doża.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. Agra dan qabel tibda

Jekk l-għatu tal-inalatur jinfetaħ u jingħalaq mingħajr ma jingħbed il-prodott mediċinali, d-doża tintilef. Id-doża mitlufa tinzamm b' mod sigur fl-inalatur, iżda ma tkunx aktar disponibbli biex tittieħed man-nifs. Mhuwiex possibbli li b' mod aċċidentali tieħu prodott mediċinali żejjed jew doża doppja f' inalazzjoni waħda.

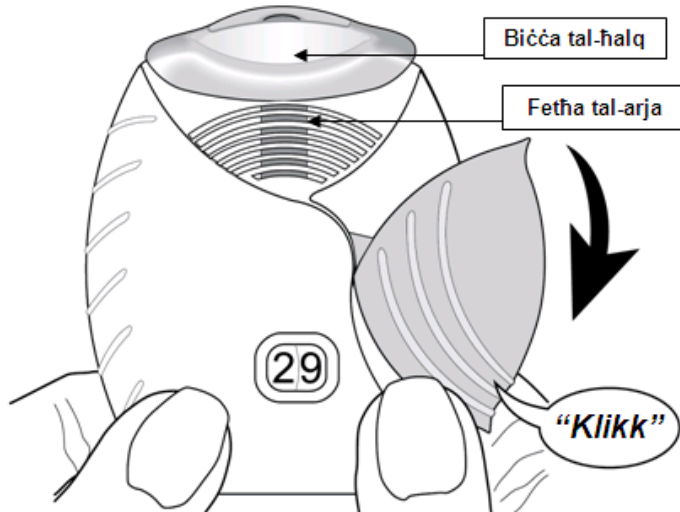


2. Ipprepara doża

Iftaħ l-għatu meta tkun lest biex tieħu doża man-nifs. L-inalatur m'għandux jiġi mħawwad.

Żerżaq l-għatu 'l isfel sakemm tinstema' 'klikk'. Il-prodott mediċinali issa lest biex jingibed man-nifs.

Il-counter tad-dożi jnaqqas b'1 biex tikkonferma. Jekk il-counter tad-dożi ma jnaqqasx b'1 malli tinstema' "klikk", l-inalatur ma jagħtikx id-doża u għandek tiegħu lura għand l-ispizjar għal parir.



3. Kif tiġbed man-nifs il-mediċina

L-inalatur għandu jinżamm 'il bogħod mill-ħalq u hu nifs 'il barra sakemm huwa komdu iżda tiħux nifs 'il barra fl-inalatur

Il-biċċa tal-ħalq għandha titpoġġa bejn ix-xofftejn u ix-xofftejn għandhom imbagħad jingħalqu sod madwarha. Il-fetha tal-arja m'għandiex tiġi mblokkata bis-swaba' waqt l-użu.

Igħbed nifs twil u sod fil-fond. Dan in-nifs għandu jiġi miżmum kemm jista' jkun (madwar 3-4 sekondi).

- Neħhi l-inalatur mill-ħalq.
- Hu nifs 'il barra bil-mod u b'gentilezza.



Għandek mnejn ma tkunx tista' ttegħem jew thoss il-prodott mediċinali, anki meta tuża l-inalatur sewwa.

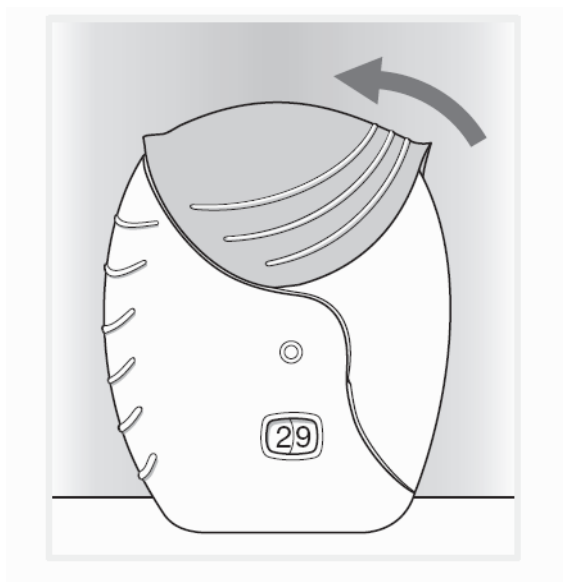
Il-biċċa tal-ħalq tista' tiġi mnaddfa, billi tintuża tissue niexfa, qabel ma tagħlaq l-għatu.

4. *Aghlaq l-inalatur u laħlah ħalqek*

Żerżaq l-għatu 'l fuq safejn jasal, biex tagħlaq il-biċċa tal-ħalq.

Laħlah ħalqek bl-ilma wara li tuża l-inalatur.

Dan inaqqas il-probabbiltà li tizviluppa mard tal-ħalq jew tal-gerżuma bħala effetti sekondarji.



4.3 **Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Deterjorament tal-marda

Fluticasone furoate/vilanterol m'għandux jintuża għall-kura ta' sintomi akuti tal-ażżma, li għalihom huwa meħtieġ bronkodilatur li jaħdem malajr. Iz-zieda fl-użu ta' bronkodilaturi li jaħdmu malajr sabiex itaffu s-sintomi tindika deterjorament tal-kontroll u l-pazjenti għandhom jiġu eżaminati minn tabib.

Il-pazjenti m'għandhomx iwaqqfu t-terapija bi fluticasone furoate/vilanterol fl-ażżma, mingħajr is-superviżjoni ta' tabib peress li s-sintomi jistgħu jerggħu jfiegħu wara t-twaqqif.

Jista' jkun hemm avvenimenti avversi u taħrix relatati mal-ażżma waqt il-kura bi fluticasone furoate/vilanterol. Il-pazjenti għandhom jiġu mitluba jkomplu bil-kura iżda jfittxu parir mediku jekk is-sintomi tal-ażżma jibqgħu mhux ikkontrollati jew imorru għall-agħar wara l-bidu tal-kura b'Revinty Ellipta.

Bronkospazmu paradossali

Jista' jkun hemm bronkospazmu paradossali b'zieda immedjata fit-tarħhir wara t-teħid tad-doża. Dan għandu jiġi kkurat immedjatament bi bronkodilatur li jaħdem malajr li jittiehed man-nifs. Revinty Ellipta għandu jitwaqqaf immedjatament, il-pazjent jiġi eżaminat u jekk ikun meħtieġ, tinbeda terapija alternattiva.

Effetti kardjovaskulari

Jistgħu jidhru effetti kardjovaskulari, bħal aritmiji tal-qalb, eż. takikardija sopraventrikolari u extrasistoli, bi prodotti mediċinali simpatomimetici fosthom Revinty Ellipta. Fi studju kkontrollat bi placebo f'individwi b' COPD moderata, bi storja ta', jew b' riskju akbar ta' mard kardjovaskulari, ma kienx hemm zieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu fluticasone furoate/vilanterol meta mqabbel ma' placebo. Madankollu, fluticasone furoate/vilanterol għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom mard kardjovaskulari sever jew anormalitajiet fir-ritmu tal-qalb, tirostossikożi, ipokalimja mhux ikkoreguta jew pazjenti predisposti għal livelli baxxi ta' potassju fis-serum.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever, għandha tintuża d-doża ta' 92/22 mikrogramma u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi sistemici relatati mal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 5.2).

Effetti sistemici tal-kortikosteroidi

Jista' jkun hemm effetti sistemici bi kwalunkwe kortikosteroid li jittiehed man-nifs, b' mod partikolari f' doži għoljin ordnati għal perjodi twal. Dawn l-effetti huma ferm anqas probabbli li jseħħu milli b' kortikosteroidi orali. Effetti sistemici possibbli jinkludu s-sindrome ta' Cushing, karatteristiċi Cushingoid, soppressjoni adrenal, tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam, ittardjar tat-tkabbir fit-tfal u l-adolessenti, katarretti u glawkoma u b' mod aktar rari, firxa ta' effetti psikoloġiċi jew tal-imġiba li jinkludu attività eċċessiva psikomotorili, disturbi fl-irqad, ansjetà, depressjoni jew aggressività (partikolarment fit-tfal).

Fluticasone furoate/vilanterol għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti li jkollhom tuberkułożi pulmonari jew f'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet kroniċi jew mhux ittrattati.

Disturb fil-vista

Jista' jiġi rrapportat disturb fil-vista bl-użu sistemiku u topiku ta' kortikosteroidi. Jekk pazjent ikollu sintomi bħal vista mċajpra jew disturbi fil-vista oħrajn, il-pazjent għandu jiġi kkunsidrat li jiġi riferut għand oftalmologu għal valutazzjoni tal-kawżi possibbli li jistgħu jinkludu katarretti, glawkoma jew mard rari bħal korjoretinopatija seruża ċentrali (CSCR, central serous chorioretinopathy) li ġew irrappurtati wara l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u topici.

Iperglicemija

Kien hemm rapporti ta' żidiet fil-livelli tal-glukożju fid-demem f'pazjenti dijabetiċi u dan għandu jiġi kkunsidrat meta l-mediċina tingħata lil pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus.

Pulmonite f'pazjenti b' COPD

Ġiet osservata zieda fl-inċidenza ta' pulmonite, inkluża pulmonite li twassal għal rikoveru l-isptar f'pazjenti b' COPD li jkunu qegħdin jirċievu kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs. Hemm xi evidenza ta' riskju akbar ta' pulmonite aktar ma tiżdied id-doża ta' steroidi iżda dan ma ntweriex b' mod konkluziv fl-istudji kollha.

M'hemm ebda evidenza klinika konkluziva għal differenzi bejn klassi u oħra fid-daqs tar-riskju tal-pulmonite fost prodotti kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs.

It-tobba għandhom jibqgħu viġilanti għall-iżvilupp possibbli ta' pulmonite f'pazjenti b' COPD peress li l-karatteristiċi kliniċi ta' infezzjonijiet bħal dawn jikkoinċidu mas-sintomi ta' taħrix tas-COPD.

Il-fatturi ta' riskju ta' pulmonite f'pazjenti b' COPD jinkludu persuni li f' dak il-mument ikunu jpejpu, ikollhom età avvanzata, ikollhom indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) baxx u COPD sever.

Pulmonite f'pazjenti bl-ażżma

L-inċidenza ta' pulmonite f'pazjenti bl-ażżma kienet komuni fl-oghla doża. L-inċidenza ta' pulmonite f'pazjenti bl-ażżma li kienu qegħdin jiehdu fluticasone furoate/vilanterol 184/22 mikrogramma kienet numerikament oghla meta mqabbla ma' dawk li kienu qegħdin jirċievu fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma jew placebo (ara sezzjoni 4.8). Ma kinux identifikati fatturi ta' riskju.

Eċċipjenti

Dan il-prodott medicinali fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jużaw din il-mediċina.

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

Interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn il-mediċini, medjati minn fluticasone furoate/vilanterol f'doži kliniċi, mhumiex ikkunsidrati bħala probabbli minhabba l-konċentrazzjonijiet baxxi fil-plażma miksuba wara tehid man-nifs.

Interazzjoni ma' imblokkaturi beta

L-imblokkaturi adrenerġiċi beta₂ jistgħu jdgħajfu jew jantagonizzaw l-effett tal-agonisti adrenerġiċi beta₂. L-użu fl-istess hin ta' imblokkaturi adrenerġiċi beta₂ kemm selettivi kif ukoll mhux selettivi għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx hemm raġunijiet konvinċenti għall-użu tagħhom.

Interazzjoni ma' inibituri ta' CYP3A4

Fluticasone furoate u vilanterol, it-tnejn jitnehhew malajr permezz ta' metabolizmu estensiv tal-ewwel passagġ medjat mill-enzima tal-fwied CYP3A4.

Hija rakkomandata l-kawtela meta dawn jingħataw fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP 3A4 (eż. ketoconazole, ritonavir, prodotti li fihom cobicistat) billi hemm potenzjal sistemiku akbar kemm għal fluticasone furoate kif ukoll għal vilanterol. L-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju ma jkunx ikbar mir-riskju miżjud tal-effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici, li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici. Sar studju b'doži ripetuti dwar l-interazzjoni tal-mediċini fuq CYP3A4 f'individwi b'saħħithom bil-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol (184/22 mikrogramma) u l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole (400mg). L-għoti flimkien zied l-AUC₍₀₋₂₄₎ u s-C_{max} medji ta' fluticasone furoate b'36% u 33%, rispettivament. Iż-zieda fl-esponiment għal fluticasone furoate kienet assoċjata ma' tnaqqis ta' 27% fil-medja peżata ta' cortisol fis-serum fuq perjodu ta' 0-24 siegħa. L-għoti flimkien zied l-AUC_(0-t) u s-C_{max} medji ta' vilanterol b'65% u 22%, rispettivament. Iż-zieda fl-esponiment għal vilanterol ma kinitx assoċjata ma' zieda fl-effetti sistemici relatati mal-agonisti beta₂ fuq ir-rata tal-qalb, il-potassju fid-demem jew l-intervall QTcF.

Interazzjoni ma' inibituri tal-glikoproteina P

Fluticasone furoate u vilanterol, it-tnejn huma substrati tal-glikoproteina P (P-gp). Studju kliniku tal-farmakoloġija fuq individwi b'saħħithom, fejn dawn ingħataw vilanterol flimkien mal-inibitur qawwi tal-P-gp u moderat ta' CYP3A4, verapamil, ma wera l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vilanterol. Ma sarux studji kliniċi tal-farmakoloġija b'inibitur speċifiku tal-P-gp u fluticasone furoate.

Prodotti mediċinali simpatomimetici

L-għoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali simpatomimetici oħra (waħedhom jew bħala parti minn terapija kombinata) jista' jgħawwi r-reazzjonijiet avversi ta' fluticasone furoate/vilanterol. Revinty Ellipta m'għandux jintuża flimkien ma' agonisti adrenerġiċi beta₂ oħra li jaħdmu fit-tul jew prodotti mediċinali li fihom agonisti adrenerġiċi beta₂ li jaħdmu fit-tul.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'esponimenti li mhumiex klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' fluticasone furoate u vilanterol trifenatate f'nisa tqal.

L-għoti ta' fluticasone furoate/vilanterol lil nisa tqal għandu jiġi kkunsidrat biss jekk il-benefiċċju mistenni għall-mara jkun akbar minn kwalunkwe riskju possibbli għall-fetu.

Treddigh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' fluticasone furoate jew vilanterol trifenatate u/jew il-metaboliti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qegħdin jitreddghu ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament bi fluticasone furoate/vilanterol, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar il-fertilità fil-bniedem. Studji f'animali ma wrew l-ebda effett ta' fluticasone furoate/vilanterol trifenatate fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fluticasone furoate jew vilanterol m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Intużat dejta minn provi kliniċi kbar dwar l-ażżma u COPD biex tiġi determinata l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' fluticasone furoate/vilanterol. Fil-programm ta' żvilupp kliniku dwar l-ażżma, total ta' 7,034 pazjent kienu inklużi f'valutazzjoni integrata tar-reazzjonijiet avversi. Fil-programm ta' żvilupp kliniku dwar COPD, total ta' 6,237 kienu inklużi f'valutazzjoni integrata tar-reazzjonijiet avversi.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni bi fluticasone furoate u vilanterol kienu wġiġh ta' ras u rinofaringite. Bl-eċċezzjoni tal-pulmonite u l-ksur, il-profil tas-sigurtà kien simili f'pazjenti bl-ażżma u COPD. Waqt l-istudji kliniċi, il-pulmonite u l-ksur kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'COPD.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Intużat il-konvenzjoni li ġejja ntuzat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenzi: komuni ħafna (>1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (>1/1,000 sa <1/100); rari (>1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjeta' tagħhom, bir-reazzjonijiet l-aktar serji pprezentati l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni(jiet) avversi	Frekwenza
Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite* Infjezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju Bronkite Influwenza Kandidjasi fil-ħalq u l-gerżuma	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż anafilassi, anġjoedema, raxx u ħakk	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija	Mhux komuni
Disturbi fl-għajnejn	Vista mċajpra (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà	Rari
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħiħ ta' ras Rogħda	Komuni ħafna Rari
Disturbi fil-qalb	Extrasistoli Palpitazzjonijiet Takikardija	Mhux komuni Rari Rari
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinofaringite Ugħiħ orofaringali Sinožite Faringite Rinite Sogħla Disfonija Bronkospazmu paradossali	Komuni ħafna Komuni Rari
Disturbi gastro-intestinali	Ugħiħ addominali	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja Ugħiħ fid-dahar Ksur** Spazmi tal-muskoli	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni

*, ** Ara 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula' hawn isfel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Pulmonite (ara s-sezzjoni 4.4)

F'analizi integrata taż-żewġ studji ripetuti ta' sena b' COPD moderat sa sever (skrinjar wara l-bronkodilatur imbassar medju FEV₁ ta' 45%, devjazzjoni standard (SD) 13%) b'taħrix fis-sena ta' qabel (n = 3255), in-numru ta' episodji ta' pulmonite għal kull 1000 pazjent sena kien 97.9 b'FF/VI 184/22 mikrogrammi, 85.7 fl-FF/VI 92/22 mikrogrammi u 42.3 fil-grupp VI 22- mikrogrammi. Għal pulmonite severa, l-għadd korrespondenti ta' episodji għal kull 1000 sena ta' pazjenti kienu 33.6, 35.5 u 7.6 rispettivament, filwaqt li għal pulmonite severa, l-episodji korrespondenti għal kull 1000 pazjent snin kienu 35.1 għal FF/VI 184/22 mikrogrammi, 42.9 b'FF/VI 92/22 mikrogrammi, 12.1 b'VI 22 mikrogrammi. Finalment, il-każijiet aġġustati għall-espożizzjoni ta' pulmonite fatali kienu 8.8 għal FF/VI 184/22- mikrogrammi meta mqabbla ma' 1.5 għal FF/VI 92/22 mikrogrammi u 0 għal VI 22 mikrogrammi.

Fi studju kkontrollat bi placebo (SUMMIT) f'individwi b' COPD moderata (skrinjar wara l-bronkodilatur perċentwali medju FEV₁ ta' 60%, SD 6%), u bi storja ta', jew b'riskju akbar ta' mard kardjovaskulari, l-inċidenza tal-pulmonite ma' FF/VI, FF, VI u placebo kienet: avvenimenti avversi (6%, 5%, 4%, 5%); avvenimenti avversi serji (3%, 4%, 3%, 3%); imwiet aġġudikati waqt il-kura minhabba l-pulmonite (0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.2%); ir-rati aġġustati għall-esponiment (għal kull 1000 sena ta' kura) kienu: avvenimenti avversi (39.5, 42.4, 27.7, 38.4); avvenimenti avversi serji (22.4, 25.1, 16.4, 22.2); imwiet aġġudikati waqt il-kura minhabba l-pulmonite (1.8, 1.5, 0.9, 1.4) rispettivament.

F'analizi integrata ta' 11-il studju dwar l-ażma (7,034 pazjent), l-inċidenza ta' pulmonite għal kull 1000 sena tal-pazjent kienet 18.4 għal FF/VI 184/22 mikrogrammi kontra 9.6 għal FF/VI 92/22 mikrogrammi u 8.0 fil-grupp tal-placebo.

**Ksur

F'zewġ studji ripetuti ta' 12-il xahar f'total ta' 3,255 pazjent b' COPD, l-inċidenza tal-ksur fl-għadam b'mod ġenerali kienet baxxa fil-gruppi kollha ta' kura, b'inċidenza oġġla fil-gruppi kollha li ħadu Revinty Ellipta (2%) meta mqabbel mal-grupp li ħa vilanterol 22 mikrogramma (<1%). Għalkemm kien hemm aktar ksur fil-gruppi li ħadu Revinty Ellipta meta mqabbel mal-grupp li ħa vilanterol 22 mikrogramma, ksur tipikament assoċjat mal-użu ta' kortikosteroidi (eż. kompressjoni spinali/ksur fil-partijiet toraċiċi u lombari tas-sinistra, ksur fil-ġenbejn u aċetubulari) seħħ f'<1% tal-gruppi li ngħataw Revinty Ellipta u vilanterol.

Għall-istudju SUMMIT, l-inċidenza tal-avvenimenti kollha ta' ksur ma' FF/VI, FF, VI u placebo kienu 2% f'kull fergħa; ksur assoċjat b'mod komuni mal-użu tal-ICS kien inqas minn 1% f'kull fergħa. Ir-rati aġġustati għall-esponiment (għal kull 1000 sena ta' kura) għall-avvenimenti kollha ta' ksur kienu 13.6, 12.8, 13.2, 11.5 rispettivament; ksur assoċjat b'mod komuni mal-użu tal-ICS kien 3.4, 3.9, 2.4, 2.1 rispettivament.

F'analizi integrata ta' 11-il studju dwar l-ażma (7,034 pazjent), l-inċidenza tal-ksur kienet ta' <1%, u ġeneralment kienet assoċjata ma' trawma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi u sinjali

Doża eċċessiva ta' fluticasone furoate/vilanterol tista' tipproduċi sinjali u sintomi minhabba l-azzjonijiet tal-komponenti individwali, inklużi dawk li jidhru b'doża eċċessiva ta' agonisti beta₂ oħra u konsistenti mal-effetti magħrufa tal-kategorija ta' kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs (ara sezzjoni 4.4).

Kura

Ma hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva bi fluticasone furoate/vilanterol. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata kura ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

L-imblokk beta kardjoselettiv għandu jiġi kkunsidrat biss għal effetti ta' doża eċċessiva profonda b'vilanterol li jkunu ta' thassib kliniku u ma jirrispondux għall-miżuri ta' sostenn. Prodotti mediċinali ta' imblokk beta kardjoselettiv għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti bi storja ta' bronkospażmu.

Ġestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikata jew kif rakkomandata miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard ostruttiv tal-passaġġi tal-arja, adrenergici flimkien ma' kortikosteroidi jew mediċini oħra, esklużi antikolinergici, Kodiċi ATC: R03AK10.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fluticasone furoate u vilanterol jirrapprezentaw żewġ kategoriji ta' medikazzjonijiet (kortikosteroidi sintetiku u agonist li jaħdem fit-tul tar-riċetturi beta₂).

Effetti farmakodinamiċi

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate huwa kortikosteroidi sintetiku trifluworinat b'attività antiinfjammatorja b'saħħitha. Il-mekkaniżmu preċiż li bih fluticasone furoate jaffettwa s-sintomi tal-ażżma u tal-COPD mhux magħruf. Il-kortikosteroidi ntwerew li għandhom firxa wiesgħa ta' azzjonijiet fuq diversi tipi ta' ċelloli (eż. eosinofili, makrofagi, limfociti) u medjaturi (eż. citokini u kemokini involuti fl-infjammazzjonijiet).

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate huwa agonist adrenergiku selettiv, li jaħdem fit-tul, ta' beta₂ (LABA). L-effetti farmakoloġiċi tas-sustanzi attivi agonisti tal-adrenoriċetturi beta₂, inkluż vilanterol trifenate, huma tal-anqas parzjalment attribwibbli lill-istimulazzjoni tal-adenylate cyclase goċ-ċelloli, l-enzima li tikkatalizza l-konverżjoni ta' adenosine triphosphate (ATP) fi 3',5'-adenosine monophosphate ċikliku (AMP ċikliku). Iż-żieda fil-livelli ta' AMP ċikliku tikkawża r-rilassament tal-muskolu lixx tal-bronki u l-inibizzjoni tar-rilaxx ta' medjaturi ta' sensitività eċċessiva immedjata miċ-ċelloli, speċjalment miċ-ċelloli mast.

Iseħħu interazzjonijiet molekulari bejn il-kortikosteroidi u l-LABAs, fejn l-isteroidi jattivaw il-gene tar-riċetturi beta₂, u b'hekk iżidu n-numru tar-riċetturi u s-sensittività u l-LABAs ihejju r-riċettur tal-glukokortikoidi għal attivazzjoni dipendenti fuq l-isteroidi u jzidu t-traslokazzjoni nukleari taċ-ċelloli. Dawn l-interazzjonijiet sinergistiċi huma riflessi f'żieda fl-attività antiinfjammatorja, li giet murija *in vitro* u *in vivo* f'firxa ta' ċelloli infjammatorji rilevanti għall-patofizjoloġija kemm tal-ażżma kif ukoll tal-COPD. F'ċelloli mononukleari tad-demem periferali minn individwi b' COPD, deher effett anti-infjammatorju akbar fil-preżenza tal-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol imqabbel ma' fluticasone furoate waħdu f'konċentrazzjonijiet miksuba f' dozi kliniċi. L-effett anti-infjammatorju mtejjeb tal-komponent LABA kien simili għal dak miksub f'kombinazzjonijiet ICS/LABA oħrajn.

Effikaċja klinika u sigurtà

Azzma

Tliet studji double-blind, randomizzati, ta' fazi III (HZA106827, HZA106829 u HZA106837) ta' tul differenti evalwaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti. Il-pazjenti kollha kienu qeghdin jużaw ICS (Kortikosteroid li jittiehed man-nifs) bi jew mingħajr LABA għal mill-anqas 12-il ġimgħa qabel l-ewwel viżta. Fl-istudju HZA106837 il-pazjenti kollha kellhom taħrix wieħed li kien jehtieg kura b'kortikosteroidi orali fis-sena ta' qabel l-ewwel viżta. L-istudju HZA106827 dam għaddej 12-il ġimgħa u evalwa l-effikaċja ta' Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma [n=201] u FF (fluticasone furoate) 92 mikrograma [n=205]) meta mqabbel ma' placebo [n=203], kollha mogħtija darba kuljum. L-istudju HZA106829 dam għaddej 24 ġimgħa u evalwa l-effikaċja ta' Revinty Ellipta 184/22 mikrogramma [n=197] u FF 184 mikrogramma [n=194]), it-tnejn mogħtija darba kuljum meta mqabbel ma' fluticasone propionate (FP) 500 mikrogramma darbtejn kuljum [n=195]. Fl-istudju HZA106827/HZA106829 l-endpoints ko-primarji tal-effikaċja kienu l-bidla mil-linja bażi fl-inqas livell tal-FEV₁ fil-viżta klinika (qabel il-bronkodilatur u qabel id-doża) fit-tmiem tal-perjodu ta' kura fil-pazjenti kollha u l-FEV₁ serjali medju peżat fuq perjodu ta' 0-24 siegħa wara d-doża, ikkalkulata f'subsett ta' pazjenti fit-tmiem tal-perjodu ta' kura. Il-bidla mil-linja bażi fil-percentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvatagġ matul il-kura kienet endpoint sekondarju potenziżat. Ir-rizultati għall-endpoints primarji u l-endpoints sekondarji prinċipali f'dawn l-istudji huma deskritti f'Tabella 1.

Tabella 1 – Rizultati tal-endpoints primarji u tal-endpoints sekondarji prinċipali fl-istudji HZA106827 u HZA106829

Studju Nru.	HZA106829		HZA106827	
Doża tal-kura ta' FF/VI*(mikrogrammi)	FF/VI 184/22 Darba Kuljum vs FF 184 Darba Kuljum	FF/VI 184/22 Darba Kuljum vs FP 500 Darbtejn Kuljum	FF/VI 92/22 Darba Kuljum vs FF 92 Darba Kuljum	FF/VI 92/22 Darba Kuljum vs placebo Darba Kuljum
Bidla mil-Linja bażi fl-Inqas livell tal-FEV₁ Last Observation Carried Forward (LOCF)				
Differenza bejn il-kuri	193 mL	210 mL	36 mL	172 mL
Valur p (95% CI)	p<0.001 (108, 277)	p<0.001 (127, 294)	p=0.405 (-48, 120)	p<0.001 (87, 258)
FEV₁ Serjali Medju Peżat fuq perjodu ta' 0-24 siegħa wara d-doża				
Differenza bejn il-kuri	136 mL	206 mL	116 mL	302 mL
Valur p (95% CI)	p=0.048 (1, 270)	p=0.003 (73, 339)	p=0.06 (-5, 236)	p<0.001 (178, 426)
Bidla mil-Linja bażi fil-Percentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa Hielsa minn Salvatagġ				
Differenza bejn il-kuri	11.7%	6.3%	10.6%	19.3%
Valur p (95% CI)	p<0.001 (4.9, 18.4)	p=0.067 (-0.4, 13.1)	p<0.001 (4.3, 16.8)	p<0.001 (13.0, 25.6)
Bidla mil-Linja bażi fil-Percentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa Mingħajr Sintomi				
Differenza bejn il-kuri	8.4%	4.9%	12.1%	18.0%
Valur p (95% CI)	p=0.010 (2.0, 14.8)	p=0.137 (-1.6, 11.3)	p<0.001 (6.2, 18.1)	p<0.001 (12.0, 23.9)
Bidla mil-Linja bażi fil-Fluss Massimu ta' Nifs 'il Barra Filghodu				
Differenza bejn il-kuri	33.5 L/min	32.9 L/min	14.6 L/min	33.3 L/min
Valur p (95% CI)	p<0.001 (22.3, 41.7)	p<0.001 (24.8, 41.1)	p<0.001 (7.9, 21.3)	p<0.001 (26.5, 40.0)
Bidla mil-Linja bażi fil-Fluss Massimu ta' Nifs 'il Barra Waranofsinar				
Differenza bejn il-kuri	30.7 L/min	26.2 L/min	12.3 L/min	28.2 L/min
Valur p (95% CI)	p<0.001 (22.5, 38.9)	p<0.001 (18.0, 34.3)	p<0.001 (5.8, 18.8)	p<0.001 (21.7, 34.8)

*FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol

HZA106837 kien studju b'tul tal-kura varjabbli (minn minimu ta' 24 ġimgħa sa massimu ta' 76 ġimgħa, bil-maġġoranza tal-pazjenti kkurati għal mill-anqas 52 ġimgħa). Fl-istudju HZA106837, il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu jew Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma [n=1009] jew FF 92 mikrogramma

[n=1010], it-tnejn mogħtija darba kuljum. Fl-istudju HZA106837, l-endpoint primarju kien iż-żmien sal-ewwel taħrix sever tal-ażżma. Taħrix sever tal-ażżma kien definit bħala deterjorament tal-ażżma li kien jeħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici għal mill-anqas 3 ijiem jew dhul tal-pazjent l-isptar jew viżta fid-dipartiment tal-emergenza minhabba azzma li kienet teħtieġ kortikosteroidi sistemici. Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fl-inqas livell tal-FEV₁ kienet ukoll evalwata bħala endpoint sekondarju.

Fl-istudju HZA106837, ir-riskju ta' taħrix sever tal-ażżma f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma tnaqqas b'20% meta mqabbel ma' FF 92 mikrogrammi waħdu (proporzjon ta' riskju 0.795, p=0.036 95% CI 0.642, 0.985). Ir-rata ta' taħrix sever tal-ażżma għal kull pazjent fis-sena kienet ta' 0.19 fil-grupp li ha FF 92 (bejn wiehed u iehor 1 f'kull 5 snin) u 0.14 fil-grupp li ha Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma (madwar 1 f'kull 7 snin). Il-proporzjon tar-rata ta' taħrix għal Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma kontra FF 92 kien ta' 0.755 (95% CI 0.603, 0.945). Dan jirrapprezenta tnaqqis ta' 25% fir-rata ta' taħrix sever tal-ażżma għall-pazjenti mogħtija Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma meta mqabbel ma' FF 92 (p=0.014). L-effett bronkodilatur ta' Revinty Ellipta għal 24 siegħa nżamm matul perjodu sħiħ ta' kura ta' sena mingħajr evidenza ta' telf fl-effikaċja (l-ebda takifilassi). Revinty Ellipta 92 /22 mikrogramma wera b'mod konsistenti 83 mL sa 95 mL titjib fil-FEV₁ minimu f'gimghat 12, 36 u 52 u l-Endpoint meta mqabbel ma' FF 92 mikrogrammi (p<0.001 95% CI 52, 126 mL fl-Endpoint). Erbgħa u erbgħin fil-mija tal-pazjenti fil-grupp li ha Revinty Ellipta 92/22 kienu kkontrollati tajjeb (ACQ7 ≤0.75) fl-aħħar tal-kura meta mqabbel ma' 36% tal-pazjenti fil-grupp li ha FF 92 mikrogramma (p<0.001 95% CI 1.23, 1.82).

Studji kontra l-kombinazzjonijiet ta' salmeterol/fluticasone propionate

Fi studju ta' 24 gimgha (HZA113091) f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti mhux ikkontrollata, kemm Revinty Ellipta 92/22 mikrogramma mogħti darba kuljum filgħaxija kif ukoll salmeterol/FP 50/220 mikrogrammi mogħti darbtejn kuljum urew titjib mil-linja bażi fil-funzjoni tal-pulmun. Iż-żidiet medji aġġustati tal-kura mil-linja bażi fil-FEV₁ medju peżat ta' 341 mL fuq perjodu ta' 0-24 siegħa (fluticasone furoate/vilanterol) u 377 mL (salmeterol/FP) urew titjib ġenerali fil-funzjoni tal-pulmun fuq perjodu ta' 24 siegħa għaż-żewġ trattamenti. Id-differenza medja aġġustata tal-kuri, ta' 37 mL, bejn il-gruppi ma kinitx statistikament sinifikanti (p=0.162). Għall-FEV₁ minimu, il-pazjenti fil-grupp li ngħata fluticasone furoate/vilanterol kisbu bidla medja fil-LS mil-linja bażi ta' 281 mL u l-pazjenti fil-grupp li ngħata salmeterol/FP kisbu bidla ta' 300 mL; (id-differenza fil-medja aġġustata ta' 19 mL (95%CI:-0.073, 0.034) ma kinitx statistikament sinifikanti (p=0.485).

Sar studju *randomised*, double-blind, ta' grupp parallel, ta' 24 gimgha (201378) biex jintwera n-nuqqas ta' inferjorità (bl-użu ta' margini ta' -100 mL għall-FEV₁ minimu) ta' fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogrammi darba kuljum għal salmeterol/FP 50/250 mikrogrammi darbtejn kuljum fl-adulti u fl-adolexxenti li l-ażżma tagħhom kienet ikkontrollata tajjeb wara 4 gimghat ta' kura b'salmeterol/FP 50/250 mikrogrammi open-label darbtejn kuljum (N=1504). Il-pazjenti *randomised* għal FF/VI darba kuljum żammew funzjoni tal-pulmun komparabbli ma' dawk li ġew *randomised* għal salmeterol/FP darbtejn kuljum [differenza fl-FEV₁ minimu ta' +19 mL (95% CI: -11, 49)].

Ma sar l-ebda studju komparattiv kontra salmeterol/FP jew kontra kombinazzjonijiet ICS/LABA oħra sabiex jitqabblu b'mod xieraq l-effetti ta' taħrix tal-ażma.

Monoterapija bi fluticasone furoate

Studju double-blind, randomizzat, ta' 24 gimgha, ikkontrollat bil-plaċebo (FFA112059) evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' FF 92 mikrogramma darba kuljum [n= 114] u FP 250 mikrogramma darbtejn kuljum [n=114] kontra plaċebo [n=115] f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti. Il-pazjenti kollha riedu jkunu hađu doża stabbli ta' ICS għal mill-anqas 4 gimghat qabel l-ewwel viżta (viżta ta' skrining) u ma kienx permess l-użu ta' LABAs fi żmien 4 gimghat mill-ewwel viżta. L-endpoint primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-FEV₁ minimu tal-viżta klinika (qabel il-bronkodilatur u qabel id-doża) fit-tmiem tal-perjodu ta' kura. Il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvataġġ matul il-perjodu ta' kura ta' 24 gimgha kienet endpoint sekondarju potenzjat. Fl-24 gimgha, FF u FP žiedu l-FEV₁ minimu b'146 mL (95% CI 36, 257 mL, p=0.009) u 145 mL (95% CI 33, 257 mL, p=0.011) rispettivament meta mqabbel mal-plaċebo. FF u FP it-tnejn žiedu l-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa

minn salvataġġ b'14.8% (95% CI 6.9, 22.7, $p < 0.001$) u 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, $p < 0.001$) rispettivament kontra l-plaċebo.

Studju ta' esponiment għall-allergeni

L-effett bronkoprotettiv ta' fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma fuq ir-rispons azzmatiku bikri u tard għal allergen meħud man-nifs ġie evalwat fi studju four-way crossover, b'dozi ripetuti, ikkontrollat bil-plaċebo (HZA113126) f'pazjenti li kellhom azzma hafifa. Il-pazjenti kienu randomizzati sabiex jirċievu fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma, FF 92 mikrogramma, vilanterol 22 mikrogramma jew plaċebo darba kuljum għal 21 jum segwiti minn esponiment għal allergen siegħa qabel id-doża finali. L-allergen kien dust mites tad-dar, frak mikroskopiku li jaqa' mill-ġilda tal-qtates, jew polline tal-betula; l-għażla kienet ibbażata fuq testijiet ta' skринing individwali. Il-kejl serjali tal- FEV_1 ġie mqabbel ma' valuri ta' qabel l-esponiment għall-allergen meħuda wara l-inalazzjoni ta' soluzzjoni ta' melħ (linja bażi). B'mod ġenerali, l-akbar effetti fuq ir-rispons azzmatiku bikri deheru bi fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma meta mqabbel ma' FF 92 mikrogramma jew vilanterol 22 mikrogramma waħdu. Kemm fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma kif ukoll FF 92 mikrogramma tista' tghid neħhew ir-rispons azzmatiku tard meta mqabbel ma' vilanterol waħdu. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma pprova protezzjoni konsiderevolment akbar kontra r-reattività eċċessiva tal-bronki kkawżata mill-allergeni meta mqabbel ma' monoterapija b'FF u vilanterol kif valutat f'Jum 22 permezz ta' esponiment għal methacholine.

Studju dwar l-effetti bronkoprotettivi u tal-assi HPA

L-effetti bronkoprotettivi u tal-assi HPA ta' FF kontra FP jew budesonide (BUD) ġew evalwati fi studju b'żieda fid-dozi ripetuti, ikkontrollat bi plaċebo, crossover (203162) f'54 adult bi storja ta' azzma, ikkaratterizzata minn rispons eċċessiv tal-passaġġ tal-arja u tal- $FEV_1 \geq 65$ % previst. Il-pazjenti kienu randomizzati għal perjodu wieħed jew tnejn ta' kura, li fihom ħames fażijiet ta' żieda fid-doża ta' 7 ijiem ta' FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramma/jum), FP (50, 200, 500, 1,000, 2,000 mikrogramma/jum), BUD (100, 400, 800, 1,600, 3,200 mikrogramma/jum), jew plaċebo. Wara kull fażi ta' żieda fid-doża, ġiet ivvalutata l-bronkoprotezzjoni permezz ta' rispons eċċessiv tal-passaġġ tal-arja għal sfida ta' adenosine-5'-monophosphate (AMP) (konċentrazzjoni provokattiva li tikkawża tnaqqis ta' ≥ 20 % fil- FEV_1 [AMP PC20]) u cortisol medju fil-plażma ppeżat b'24 siegħa.

Fil-meded tad-doża terapewtika approvati għall-azzma, il-valuri (%) tas-soppressjoni tal-AMP PC20 (mg/mL) u ta' cortisol kienu: 81 sa 116 mg/mL u 7 % sa 14 % għal FF (100 sa 200 mikrogramma/jum), 20 sa 76 mg/mL u 7 % sa 50 % għal FP (200 sa 2,000 mikrogramma/jum), u 24 sa 54 mg/mL u 13 % sa 44 % għal BUD (400 sa 1,600 mikrogramma/jum), rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Azzma

L-effikaċja u s-sigurtà ta' fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) mogħti darba kuljum meta mqabbel ma' FF mogħti darba kuljum fit-trattament tal-azzma f'pazjenti pedjatriki ta' bejn il-5 u l-11-il sena, ġew evalwati f'kuntest kliniku randomised, double-blind, multiċentriku li dam 24 ġimġha u b'perjodu ta' segwitu ta' ġimġha (HZA107116) li involva 673 pazjent b'azzma mhux ikkontrollata, fuq kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs.

Is-suġġetti kollha kellhom terapija stabbli tal-azzma [agonist beta b'azzjoni qasira jew inalatur antagonist muskarinic b'azzjoni qasira flimkien ma' kortikosteroidi li jittieħed man-nifs (ICS)] għal mill-inqas 4 ġimġhat qabel iż-Żjara 1. Il-pazjenti kienu sintomatiċi (jiġifieri, baqgħu mhux ikkontrollati) fuq it-trattament eżistenti tagħhom tal-azzma .

Is-suġġetti ġew ittrattati b'fluticasone furoate/vilanterol 46/22 mikrogramma (337 pazjent) jew fluticasone furoate 46 mikrogramma (336 pazjent). Żewġ pazjenti, wieħed f'kull fergħa, ma kinux evalwati għall-effikaċja.

L-endpoint primarju kien bidla mil-linja bażi, medja fuq il-ġimġhat 1 sa 12 tal-perjodu ta' trattament, fil-fluss espiratorju massimu ta' filgħodu (PEF) ta' qabel id-doża (jiġifieri, trough), miġbur kuljum permezz ta'

djarju elettroniku tal-pazjent (differenza bejn il-kombinazzjoni FF/VI u FF). Bidla mil-linja baži fil-perċentwali ta' perjodi ta' 24 siegħa mingħajr salvataġġ fuq ġimgħa 1 sa 12 tal-perjodu ta' trattament kienet endpoint sekondarju potenziat għall-popolazzjoni ta' 5-11-il sena. Ma kien hemm l-ebda differenzi fl-effikaċja bejn FF/VI 46/22 mikrogramma u FF 46 mikrogramma (Tabella 2). L-ebda tħassib ġdid dwar is-sikurezza ma ġew identifikati matul dan l-istudju.

Tabella 2: Riżultati ta' endpoints primarji u sekondarji potenziati f'HZA107116

Ġimgħat 1 to 12	Fluticasone furoate/Vilanterol* n=336	Fluticasone furoate* n=335
Endpoint primarju		
Bidla mil-Linja Baži f'AM PEF (L/min)		
LS Bidla Medja (SE)	12.0 (1.86)	8.8 (1.86)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	3.2 (-2.0, 8.4), p=0.228	
Endpoint sekondarju potenziat		
Bidla mil-Linja Baži fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa mingħajr Salvataġġ		
LS Bidla Medja (SE)	27.1 (1.75)	25.8 (1.75)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	1.3 (-3.6, 6.2), p=0.614	

*Il-pazjenti kienu qed jirċievu FF/VI 46/22 mikrogrammi OD vs FF 46 mikrogrammi OD
OD = Darba Kuljum, LS = l-inqas kwadri, SE = żball standard, CI = intervall ta' kunfidenza, n = numru ta' partecipanti fl-analizi (ITT kollha: 337 għal FF/VI u 336 għal FF)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta għal fluticasone furoate/vilanterol meta mogħtija b'inalazzjoni bħala fluticasone furoate/vilanterol kienet bħala medja 15.2% u 27.3%, rispettivament. Il-bijodisponibilità orali kemm ta' fluticasone furoate kif ukoll ta' vilanterol kienet baxxa, medja ta' 1.26% u <2%, rispettivament. Minhabba din il-bijodisponibilità orali baxxa, l-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate u vilanterol wara t-tehid man-nifs huwa primarjament dovut għall-assorbiment tal-porzjon tad-doża meħud man-nifs li jasal fil-pulmun.

Distribuzzjoni

Wara għoti fil-vini, kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol jiġu distribwiti estensivament b'volumi medji ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' 661 L u 165 L, rispettivament. Kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol għandhom assoċjazzjoni baxxa maċ-ċelloli homor tad-demem. It-twaħħil mal-proteini tal-plażma in vitro, ta' fluticasone furoate u vilanterol fil-plażma umana kien għoli, b'medja ta' >99.6% u 93.9%, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis fil-livell ta' twaħħil mal-proteini tal-plażma in vitro f'individwi b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Fluticasone furoate u vilanterol huma substrati għall-glikoproteina-P (P-gp), madankollu, l-għoti fl-istess hin ta' fluticasone furoate/vilanterol ma' inibituri tal-P-gp mhuwiex meqjus probabbli li jibdel l-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate jew vilanterol billi t-tnejn huma molekuli assorbiti tajjeb.

Bijotrasformazzjoni

Abbaži ta' dejta *in vitro*, ir-rotot tal-metaboliżmu kemm ta' fluticasone furoate kif ukoll ta' vilanterol fil-bniedem huma medjati prinċipalment permezz ta' CYP3A4. Fluticasone furoate huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' idrolisi tal-grupp ta' S-fluoromethyl carbothioate f' metaboliti b'attività kortikosteroidi konsiderevolment imnaqqa. Vilanterol huwa metabolizzat

prinċipalment permezz ta' dealkilazzjoni-O f'firxa ta' metaboliti b'attività agonista ta' β_1 - u β_2 konsiderevolment imnaqqsqa.

Eliminazzjoni

Wara għoti orali, fluticasone furoate kien eliminat fil-bniedem prinċipalment permezz tal-metaboliżmu, bil-metaboliti jitnehhew kważi esklussivament fl-ippurgar, b' $<1\%$ tad-doża radjuattiva rkuprata tiġi eliminata fl-awrina.

Wara għoti orali, vilanterol ġie eliminat prinċipalment permezz tal-metaboliżmu segwit mit-tnehhija tal-metaboliti fl-awrina u l-ippurgar ta' madwar 70% u 30% rispettivament tad-doża radjuattiva fi studju radjutikkettat fil-bniedem bir-rota orali. Il-half-life apparenti tal-eliminazzjoni ta' vilanterol mill-plażma wara għoti wiehed man-nifs ta' fluticasone furoate/vilanterol kienet, bħala medja, 2.5 sigħat. Il-half-life effettiva għall-akkumulazzjoni ta' vilanterol, kif stabbilita permezz tal-għoti bit-teħid man-nifs ta' doži ripetuti ta' vilanterol 25 mikrogramma, hija ta' 16.0-il siegħa f'individwi bl-ażżma u ta' 21.3 sigħat f'individwi b' COPD.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (12-il sena jew aktar), ma hemm l-ebda modifika rakkomandata fid-doża.

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol ġew studjati f'pazjenti ta' bejn 5 u 11-il sena, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija (ara sezzjoni 4.2). Il-farmakokinetika, s-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol fit-tfal ta' taħt il-5 snin ma ġewx determinati.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-effetti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' fluticasone furoate u vilanterol kienu determinati fi studji ta' fażi III dwar COPD u l-ażżma. Ma kien hemm l-ebda evidenza li l-età (12 sa 84 sena) taffettwa l-farmakokinetika ta' fluticasone furoate u vilanterol f'individwi bl-ażżma.

M'hemmx modifiki rakkomandati fid-doża għal persuni anzjani bl-ażżma u persuni anzjani b' COPD.

Indeboliment tal-kliewi

Studju kliniku tal-farmakoloġija ta' fluticasone furoate/vilanterol wera li indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina ta' $<30\text{mL/min}$) ma wassalx għal esponiment konsiderevolment ogħla għal fluticasone furoate jew vilanterol jew għal effetti sistemici aktar qawwija tal-kortikosteroidi jew tal-agonisti β_2 meta mqabbel ma' persuni b'saħħithom.

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

L-effetti ta' emodjalisi ma ġewx studjati.

Indeboliment tal-fwied

Wara għoti ripetut ta' fluticasone furoate/vilanterol għal 7 ijiem, kien hemm żieda fl-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate (sa tliet darbiet aktar kif imkejje mill- $\text{AUC}_{(0-24)}$) f'individwi b'indeboliment tal-fwied (Child-Pugh A, B jew C) meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. Iż-żieda fl-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B; fluticasone furoate/vilanterol 184/22 mikrogramma) kienet assoċjata ma' tnaqqis medju ta' 34% fil-cortisol fis-serum meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. L-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate normalizzat għad-doża kien simili f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (Child-Pugh B jew C).

Wara għoti ripetut ta' fluticasone furoate/vilanterol għal 7 ijiem, ma kien hemm l-ebda żieda sinifikanti fl-esponiment sistemiku għal vilanterol (C_{max} u AUC) f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat, jew sever (Child-Pugh A, B jew C).

Ma kienx hemm effetti klinikament rilevanti tal-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol fuq l-effetti sistemici beta-adrenerġiċi (ir-rata tal-qalb jew il-potassju fis-serum) f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (vilanterol, 22 mikrogramma) jew b'indeboliment tal-fwied sever (vilanterol, 12.5 mikrogrammi) meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

F'individwi bl-ażżma, l-istimi tal-AUC₍₀₋₂₄₎ ta' fluticasone furoate għal individwi mil-Lvant tal-Asja, Ġappuniżi u min-Nofsinhar tal-Asja (12-13% tal-individwi) kienu bhala medja 33% sa 53% oghla meta mqabbla ma' gruppi razzjali oħra. Madankollu, ma kien hemm l-ebda evidenza li l-esponiment sistemiku oghla f'din il-popolazzjoni huwa assoċjat ma' effett akbar fuq it-tnehhija tal-cortisol mill-awrina f'24 siegħa. Bhala medja, is- C_{max} ta' vilanterol hija prevista li tkun 220 sa 287% oghla u l-AUC₍₀₋₂₄₎ komparabbli għal dawk l-individwi ta' nisel Asjatiku meta mqabbel ma' individwi minn gruppi razzjali oħra. Madankollu, ma kien hemm l-ebda evidenza li din is- C_{max} oghla ta' vilanterol wasslet għal effetti klinikament sinifikanti fuq ir-rata tal-qalb.

Sess tal-persuna, piż u BMI

Ma kien hemm l-ebda evidenza li s-sess, il-piż jew il-BMI (indici tal-massa tal-ġisem) tal-persuna jaffettwaw il-farmakokinetika ta' fluticasone furoate fuq il-baži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta ta' faži III minn 1213-il individwu bl-ażżma (712-il mara).

Ma kien hemm l-ebda evidenza li s-sess, il-piż jew il-BMI jaffettwaw il-farmakokinetika ta' vilanterol fuq il-baži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fi 856 individwu bl-ażżma (500 mara).

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża abbaži tas-sess, il-piż jew il-BMI.

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

L-effetti farmakoloġiċi u tossikoloġiċi li dehru bi fluticasone furoate jew vilanterol fi studji li ma kinux kliniċi kienu dawk tipikament assoċjati mal-kortikosteroidi jew l-agonisti beta₂. L-għoti ta' fluticasone furoate flimkien ma' vilanterol ma rriżulta fl-ebda tossiċità ġdida sinifikanti.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate ma kienx ġenotossiku f'batterija standard ta' studji u ma kienx karċinoġeniku fi studji tal-inalazzjoni tul il-ħajja fil-firien jew fil-ġrieden b'esponimenti simili għal dawk bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

Vilanterol trifenate

Fi studji dwar it-tossiċità ġenetika, vilanterol (bhala alpha-phenylcinnamate) u l-aċidu trifenilaċetiku ma kinux ġenotossici, li jindika li vilanterol (bhala trifenate) ma jirrapprezentax periklu ġenotossiku għall-bnedmin.

B'mod konsistenti mas-sejbiet għal agonisti beta₂ oħra, fi studji tal-inalazzjoni tul il-ħajja, vilanterol trifenate kkawża effetti proliferattivi fl-apparat riproduttiv tal-firien u l-ġrieden nisa u fil-glandola pitwatarja tal-firien. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-inċidenza ta' tumuri fil-firien u l-ġrieden b'esponimenti 1.2 jew 30 darba aktar, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

Tossiċità għar-riproduzzjoni u l-iżvilupp *Fluticasone furoate*

L-effetti li dehru wara l-għoti permezz tat-teħid man-nifs ta' fluticasone furoate flimkien ma' vilanterol fil-firien kienu simili għal dawk li dehru bi fluticasone furoate waħdu.

Fluticasone furoate ma kienx teratoġeniku fil-firien jew il-fniek, iżda ttardja l-iżvilupp fil-firien u kkawża l-abort fil-fniek b'dozi tossiċi għall-omm. Ma kienx hemm effetti fuq l-iżvilupp fil-firien b'esponimenti bejn wieħed u ieħor tliet darbiet akbar minn dawk bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate ma kienx teratoġeniku fil-firien. Fi studji tal-inalazzjoni fil-fniek, vilanterol trifenate kkawża effetti simili għal dawk li dehru b'agonisti beta₂ oħra (palat mixquq, kpiepel tal-ghajnejn miftuħin, fużjoni sternebrali u liwja/rotazzjoni hażina tad-dirghajn u r-riglejn). Meta ngħata taht il-ġilda, ma kienx hemm effetti b'esponimenti 84 darba aktar minn dawk bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-baži tal-AUC.

La fluticasone furoate u lanqas vilanterol trifenate ma kellhom effetti avversi fuq il-fertilità jew fuq l-iżvilupp ta' qabel jew ta' wara t-twelid fil-firien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali waqt l-użu wara l-ftuħ tat-trej: 6 ġimgħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Jekk ikun maħżun fi friġġ, ħalli l-inalatur jerga' jiġi għat-temperatura tal-kamra għal mill-anqas siegħa qabel l-użu.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Ikteb id-data li fiha l-inalatur għandu jintrema fuq it-tikketta fl-ispazju pprovdut. Id-data għandha tiġi miżjuda malli l-inalatur jitneħħa mit-trej.

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

L-inalatur Ellipta jikkonsisti minn korp griż ċar, għatu isfar tal-bieċa tal-ħalq u counter tad-dozi, ippakkjat fi trej laminat tal-fojl li fih qartas tas-silika ġel dessikant. It-trej huwa ssiġillat b'għatu tal-fojl li jista' jitneħħa.

L-inalatur huwa strument multi-komponenti magħmul minn polypropylene, polyethylene ta' densità għolja, polyoxymethylene, polybutylene terephthalate, acrylonitrile butadiene styrene, polycarbonate u stainless steel.

L-inalatur fih żewġ strixxi tal-folji laminati tal-fojl tal-aluminju li jagħtu total ta' 14 jew 30 doża (provvista ta' 14 jew 30 jum).

Pakketti ta' Inalaturi ta' 14 jew ta' 30 doża. Pakkett multiplu ta' 3 Inalaturi ta' 30 doża kull wieħed.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

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

EU/1/14/929/004
EU/1/14/929/005
EU/1/14/929/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Mejju 2014
Data ta' l-aħħar tiġdid: 26 ta' Lulju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Glaxo Wellcome Production
Żona Industrijali Nru 2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
Franza

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETTI TA' B'WIEHED)

92/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revinty Ellipta 92 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel
fluticasone furoate/vilanterol

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

Kull doża mogħtija fiha 92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bhala trifenatate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel.

14-il doża

3 x 30 doża

Inalatur 1 ta' 14-il doża

Inalatur 1 ta' 30 doża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM

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

Għal biex jingibed man-nifs,

Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimghat.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Revinty Ellipta 92/22 µg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-PAKKETT (BIL-KAXXA L-BLU- PAKEKTT MULTIPLU)

92/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revinty Ellipta 92 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel fluticasone furoate/vilanterol

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

Kull doża mogħtija fiha 92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bhala trifenatate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel.
Pakkett multiplu: 90 (3 inalaturi ta' 30) doża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs,
Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 gimghat.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

revinty ellipta 92:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETTI TA' B'WIEHED)

184/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revinty Ellipta 184 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel
fluticasone furoate/vilanterol

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

Kull doża mogħtija fiha 184 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bhala trifenatate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel.
14-il doża
30 doża
Inalatur 1 ta' 14-il doża
Inalatur 1 ta' 30 doża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs
Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimgħat.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Revinty Ellipta 184:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-PAKKETT (BIL-KAXXA L-BLU- PAKKETT MULTIPLU)

184/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revinty Ellipta 184 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel fluticasone furoate/vilanterol

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

Kull doża mogħtija fiha 184 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bħala trifenatate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel.
Pakkett multplu: 90 (3 inalaturi ta' 30) doża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs
Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimgħat.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

revinty ellipta 184:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT (MINGHAJR IL-KAXXA BLU – PAKKETT MULTIPLU BISS)

92/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revinty Ellipta 92 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel
fluticasone furoate/vilanterol

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

Kull doża mogħtija fiha 92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bhala trifenatate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel
30 doża
Inalatur 1 ta' 30 doża.
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs
Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimghat.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Revinty Ellipta 92:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT (MINGHAJR IL-KAXXA BLU – PAKKETT MULTIPLU BISS)

184/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revinty Ellipta 184 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel
fluticasone furoate /vilanterol

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

Kull doża mogħtija fiha 184 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bhala trifenatate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel
30 doża
Inalatur 1 ta' 30 doża.
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs
Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimġhat.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Revinty Ellipta 184:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

TIKKETTA TAT-TREJ

92/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Revinty Ellipta 92/22 mcg trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

fluticasone furoate /vilanterol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Logo tal-GSK

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tifthux qabel ma tkun lest biex tiehdu man-nifs.
Zmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimghat.

14-il doża

30 doża

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

TIKKETTA TAT-TREJ

184/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Revinty Ellipta 184/22 mcg trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

fluticasone furoate/vilanterol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Logo tal-GSK

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tifthux qabel ma tkun lest biex tiehdu man-nifs.
Zmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 gimghat.

14-il doża

30 doża

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

TIKKETTA TAL-INALATUR

92/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Revinty Ellipta 92/22 mcg trab li jittiehed man-nifs fluticasone furoate/vilanterol Għal biex jingibed man-nifs

2. METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 gimghat

Armi sa:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

14-il doża

30 doża

6. OHRAJN

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

TIKKETTA TAL-INALATUR

184/22 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Revinty Ellipta 18422 mcg trab li jittiehed man-nifs
fluticasone furoate/vilanterol
Għal biex jingibed man-nifs

2. METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

3. DATA TA' SKADENZA

JIS
Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimgħat
Armi sa:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

14-il doża
30 doża

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Revinty Ellipta 92 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel
Revinty Ellipta 184 mikrogramma/22 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

fluticasone furoate/vilanterol

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Revinty Ellipta u għalxiex jintuża
 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Revinty Ellipta
 3. Kif għandek tuża Revinty Ellipta
 4. Effetti sekondarji possibbli
 5. Kif taħžen Revinty Ellipta
 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
- Struzzjonijiet pass pass għall-użu

1. X'inhu Revinty Ellipta u għalxiex jintuża

Revinty Ellipta fih żewġ sustanzi attivi: fluticasone furoate u vilanterol. Huma disponibbli żewġ qawwiet differenti ta' Revinty Ellipta: fluticasone furoate 92 mikrogramma/vilanterol 22 mikrogramma u fluticasone furoate 184 mikrogramma/vilanterol 22 mikrogramma.

Il-qawwa ta' 92/22 mikrogramma tintuża għall-kura regolari ta' mard kroniku ostruttiv tal-pulmuni (COPD) fl-adulti, u **ażżma** f'persuni adulti u tfal ta' 'l fuq minn 12-il sena.

Il-qawwa ta' 184/22 mikrogramma tintuża għall-kura tal-**ażżma** f'persuni adulti u tfal minn 12-il sena 'l fuq. Il-qawwa ta' 184/22 mikrogramma mhix approvata għat-trattament tas-COPD.

Revinty Ellipta għandu jintuża kuljum u mhux biss meta jkollok problemi tan-nifs jew sintomi oħra ta' COPD u azzma. M'għandux jintuża biex itaffi attakk f'daqqa ta' qtugħ ta' nifs u tharhir. Jekk jagħtik dan it-tip ta' attakk, inti għandek tuża inalatur li jaħdem malajr (bħal salbutamol). Jekk ma jkollokx inalatur li jaħdem malajr kellem lit-tabib tiegħek.

Fluticasone furoate jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha kortikosteroidi, ħafna drabi msejha semplicement steroidi. Il-kortikosteroidi jnaqqsu l-infjammazzjoni. Huma jnaqqsu n-nefha u l-irritazzjoni fil-passaġġi żgħar tal-arja fil-pulmuni u b'hekk iħaffu gradwalment il-problemi tan-nifs. Il-kortikosteroidi jgħinu wkoll biex jipprevjenu l-attakki tal-azzma u l-aggravar ta' COPD.

Vilanterol jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha bronkodilaturi li jaħdmu fit-tul. Huwa jirrilassa l-muskoli tal-passaġġi ż-żgħar tal-arja fl-pulmuni. Dan jgħin biex jinfethu l-passaġġi tal-arja u jagħmilha aktar faċli biex l-arja tidhol u toħroġ mill-pulmuni. Meta jittiehed b'mod regolari, huwa jgħin lill-passaġġi ż-żgħar tal-arja biex jibqgħu miftuħa.

Meta inti tieġu dawn iż-żewġ sustanzi attivi flimkien b' mod regolari, huma jgħinu sabiex jikkontrollaw id-diffikultajiet tiegħek tan-nifs aktar minn xi waħda minn dawn il-mediċini wehidha.

Ażżma hija marda serja, fit-tul tal-pulmun fejn il-muskoli ta' madwar il-passaġġi ż-żgħar tal-arja jingibdu (*bronkokostrizzjoni*) u minfuha u irritati (*infjammazzjoni*). Is-sintomi jiġu u jmorru u jinkludu qtugħ ta' nifs, tharħir, sider marsus u sogħla. Revinty Ellipta intwera li jnaqqas it-tifqigħat u s-sintomi tal-ażma.

Il-marda kronika ostruttiva tal-pulmuni (COPD) hija marda serja fit-tul tal-pulmuni fejn il-passaġġi tal-arja jsiru infjammati u jehxienu. Is-sintomi jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, skumdità fis-sider u sogħla bil-mukku. Revinty Ellipta ntweraw li jnaqqas it-tifqigħat tas-sintomi ta' COPD.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Revinty Ellipta

Tużax Revinty Ellipta

- jekk inti **allergiku** għal fluticasone furoate, vilanterol jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

jekk taħseb li dan t'hawn fuq japplika għalik, **tużax Revinty Ellipta** qabel ma tivverifika mat-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Revinty Ellipta:

- jekk għandek **mard tal-fwied**, billi jista' jkun hemm ċans akbar li jkollok effetti sekondarji. Jekk għandek mard moderat jew sever tal-fwied, it-tabib tiegħek ser jillimita d-doża tiegħek għall-qawwa l-baxxa ta' Revinty Ellipta (92/22 mikrogramma darba kuljum).
- jekk għandek **problemi fil-qalb** jew **pressjoni għolja tad-demem**.
- jekk għandek tuberkułożi (TB) tal-pulmun, jew xi infezzjonijiet qodma jew mhux ikkurati.
- jekk qatt qalulek li għandek id-dijabete jew livell għoli ta' zokkor fid-demem.
- jekk għandek **problemi bil-glandola tat-tirojde**.
- jekk għandek **livell baxx ta' potassju** fid-demem tiegħek.
- jekk tesperjenza vista mċajpra jew disturbi fil-vista oħrajn.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina jekk taħseb li xi waħda minn dawn tapplika għalik.

Meta tkun qed tuża Relvar Ellipta

Diffikultajiet immedjati biex tieġu n-nifs

Jekk ikollok tagħfis fis-sider, sogħla, tharħir jew qtugħ ta' nifs immedjatament wara li tuża l-inalatur Revinty Ellipta tiegħek:

waqqaf din il-mediċina u fittex għajjnuna medika immedjatament, peress li jista' jkollok kundizzjoni serja msejha bronkospažmu paradossali.

- Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza vista mċajpra jew disturbi viżivi oħrajn.
- Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza żieda fl-għatx, thoss li trid tgħaddi l-awrina ta' spiss jew thoss għeja mingħajr raġuni (sinjali ta' livell għoli ta' zokkor fid-demem).

Infezzjoni fil-pulmun

Jekk qed tuża din il-mediċina għal COPD, inti tista' tkun f'riskju akbar li tiżviluppa infezzjoni fil-pulmuni magħrufa bħala pulmonite. Ara sezzjoni 4 għal informazzjoni dwar is-sintomi li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tuża din il-mediċina. Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal ta' taht it-12-il sena għall-kura tal-ażżma, jew fit-tfal u adolexxenti ta' kull età għall-kura ta' COPD.

Mediċini oħra u Revinty Ellipta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra, Jekk m'intix ċert / a liema medicina fiha tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif taħdem din il-medicina, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Dawn jinkludu:

- mediċini msejha imblokkaturi beta, bħal metoprolol, użati għall-kura tal-**pressjoni għolja tad-dem** jew ta' xi **problemi tal-qalb**.
- ketoconazole, għall-kura ta' **infezzjonijiet fungali**.
- ritonavir, jew cobicistat għall-kura ta' **infezzjonijiet tal-HIV**.
- agonisti beta2-adrenerġiċi li jaħdmu fit-tul, bħal salmeterol

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini. . It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorjak sew jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini peress li dawn jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' Revinty Ellipta.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel tieħu din il-medicina. Tużax din il-medicina jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx li tista'.

Mhux magħruf jekk l-ingredjenti ta' din il-medicina jistgħux jgħaddu gol-ħalib tas-sider. **Jekk qed tredda', għandek tivverifika mat-tabib tiegħek** qabel tuża Revinty Ellipta. Tużax din il-medicina jekk qed tredda sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx li tista'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina mhijiex probabbli li taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Revinty Ellipta fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina.

3. Kif għandek tuża Revinty Ellipta

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ażżma

Id-doża rakkomandata għall-kura tal-ażżma hija inalazzjoni waħda (92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol) darba kuljum fl-istess ħin kull ġurnata.

Jekk għandek ażżma qawwija, it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li għandek tuża inalazzjoni waħda tal-inalatur bil-qawwa oġġla (184 mikrogramma fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol). Din id-doża tintuża wkoll darba kuljum fl-istess ħin kull ġurnata.

COPD

Id-doża rakkomandata għall-kura ta' COPD hija inalazzjoni waħda (92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol) darba kuljum fl-istess ħin kull ġurnata.

Il-qawwa aktar għolja ta' Revinty Ellipta (184 mikrogrammi fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol) mhijiex adatta għall-kura ta' COPD.

Revinty Ellipta huwa għall-inalazzjoni orali..

Uża Revinty Ellipta fl-istess hin kuljum peress li huwa effettiv fuq 24 siegħa

Huwa importanti hafna li tuża din il-medicina kuljum, kif jgħidlek it-tabib. Dan jgħinek biex tibqa' hieles mis-sintomi matul il-gurnata u billejl.

Revinty Ellipta m'għandux jintuża biex itaffi attakk f'daqqa ta' qtugh ta' nifs jew tharhir. Jekk jagħtik dan it-tip ta' attakk, inti għandek tuża inalatur li jahdem malajr (bħal salbutamol).

Jekk thoss li qiegħed taqta' nifsek jew tharhar aktar min-normal, jew jekk qed tuża l-inalatur tiegħek li jahdem malajr aktar mis-soltu, kellem lit-tabib tiegħek.

Kif tuża Revinty Ellipta

Ara l-'Istruzzjonijiet pass pass għall-użu' wara sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett għal informazzjoni shiħa.

Revinty Ellipta huwa għall-inalazzjoni orali. M'għandekx għalfejn tipprepara Revinty Ellipta b'xi mod speċjali, lanqas l-ewwel darba li tużah.

Jekk is-sintomi tiegħek ma jitjibux

Jekk is-sintomi tiegħek (qtugh ta' nifs, tharhir, sogħla) ma jitjibux jew imorru għall-agħar, jew jekk qed tuża l-inalatur tiegħek li jahdem malajr aktar ta' spiss

ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Jekk tuża Revinty Ellipta aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tuża aktar Revinty Ellipta milli qallek it-tabib tiegħek, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Jekk huwa possibli, uriehom l-inalatur, il-pakkett jew dan il-fuljett. Tista' tinnota li qalbek qiegħda thabbat aktar mgħagħgel mis-soltu, thossok instabbli jew ikollok ugiħ ta' ras.

Jekk użajt aktar milli suppost għal perjodu twil taż-żmien, huwa importanti hafna li titlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dan minhabba li dozi akbar ta' Revinty Ellipta jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' ormoni steroji li ġismek jipproduci b'mod naturali.

Jekk tinsa tuża Revinty Ellipta

M'għandekx tiġbed man-nifs doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Sempliċement hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu.

Jekk ikollok it-tharhir jew taqta' nifsek, jew tiżviluppa xi sintomi oħra ta' attakk tal-ażżma, **uża l-inalatur tiegħek li jahdem malajr** (eż. salbutamol), imbagħad fittex parir mediku.

Tiqafx tuża Revinty Ellipta minghajr parir

Uża din il-medicina għal kemm jirrakkomandalek it-tabib tiegħek. Hija se tkun effettiva biss sakemm tużaha. Tiqafx tużaha sakemm it-tabib ma jagħtikx parir biex tagħmel dan, anki jekk thossok ahjar.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi huma rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn 1,000

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi wara li tieħu Revinty Ellipta **ieqaf hu din il-medicina u għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

- raxx tal-ġilda (*ħorriqija*) jew ħmura
- nefħa, xi kultant tal-wiċċ jew tal-ħalq (*angjoedema*)
- issir tħarħar ħafna, tisgħol jew ikollok diffikultà biex tieħu n-nifs
- tħossok dgħajef/dgħajfa f'daqqa jew stordut/a (u dan jista' jwassal għal kollass jew li tintilef minn sensik)

Diffikultajiet immedjati biex tieħu n-nifs

Id-diffikultajiet immedjati tan-nifs wara l-użu ta' Revinty Ellipta huma rari.

Jekk it-teħid tan-nifs jew it-tħarħir tiegħek imorru għall-agħar immedjatament wara li tuża din il-medicina, **tkomplx tużaha u fittex għajnuna medika** immedjatament.

Infezzjoni fil-pulmuni (effett sekondarji komuni), jista' jaffettwa sa persuna 1 minn 1,0)

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi waħda minn dawn waqt li tkun qed tieħu Revinty Ellipta – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni fil-pulmun:

- deni jew bard
- żieda fil-produzzjoni ta' mukus, tibdil fil-kulur tal-mukus
- żieda fis-sogħla jew diffikultajiet akbar biex tieħu n-nifs

Effetti sekondarji oħra:

Effetti sekondarji komuni ħafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn 1 f'kull 10** persuni:

- uġiġħ ta' ras
- riħ komuni

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 minn kull 10** persuni:

- ferita, irqajja' mqabbza fil-ħalq jew fil-gerżuma kkawżati minn infezzjoni fungali (*kandidjasi*). Li tlaħlah ħalqek bl-ilma immedjatament wara li tuża Revinty Ellipta jista' jgħin biex twaqqaf dan l-effett sekondarju milli jiżviluppa
- infjammazzjoni fil-pulmuni (*bronkite*)
- infezzjoni fis-sinusijiet tal-imnieher jew fil-gerżuma
- influwenza
- uġiġħ u irritazzjoni fuq wara tal-ħalq u fil-gerżuma
- infjammazzjoni fis-sinusijiet
- imnieher jieklok, inixxi jew imblukkat
- sogħla
- disturbu fil-leħen
- dgħufija tal-għadam, li twassal għal ksur
- uġiġħ fl-istonku
- uġiġħ fid-dahar
- temperatura għolja (*deni*)
- uġiġħ fil-gogi
- spażmi tal-muskoli

Effetti sekondarju mhux komuni

Dan jista' jaffettwa **sa 1 minn kull 100** persuna:

- taħbita tal-qalb irregolari
- vista mċajpra
- żieda fiz-zokkor fid-demem (*iperglicemija*)

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna **1 minn kull 1,000**:

- qalb thabbat aktar malajr (*takikardija*)
- għarfien dwar it-taħbit tal-qalb (*palpitazzjonijiet*)
- roġha
- ansjetà

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Revinty Ellipta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, t-trej u l-inalatur wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm l-inalatur gewwa t-trej issigillat biex tipprotegi mill-umdità u neħhi biss immedjatament qabel l-ewwel użu. Ladarba tiftaħ it-trej, l-inalatur jista' jintuża sa 6 ġimgħat mid-data tal-ftuħ tat-trej. Ikteb id-data li fiha l-inalatur għandu jintrema fuq it-tikketta fl-ispazju pprovdut. Id-data għandha tiġi miżjudha malli l-inalatur jitneħha mit-trej.

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

Jekk ikun maħżun fi frigg, **ħalli l-inalatur jiġi lura għat-temperatura tal-kamra għal mill-anqas siegħa** qabel l-użu.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Revinty Ellipta

- Is-sustanzi attivi huma fluticasone furoate u vilanterol.
- Għad-doża ta' 92 / 22 mcg: kull inalazzjoni waħdanija tipprovdi doża mogħtija (id-doża li toħroġ mill-biċċa tal-ħalq) ta' 92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 micrograms ta' vilanterol (bħala trifenate).
- Għad-doża 184/22 mcg: kull inalazzjoni waħda tipprovdi doża mogħtija (id-doża li toħroġ mill-biċċa tal-ħalq) ta' 184 mikrogrammi ta' fluticasone furoate u 22 mikrogramma ta' vilanterol (bħala trifenate).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate (Ara t-taqsima 2 taħt 'Revinty Ellipta fih il-lactose') u magnesium stearate.

Kif jidher Revinty Ellipta u l-kontenut tal-pakkett

Revinty Ellipta huwa trab li jittieħed man-nifs, lest minn qabel.

L-inalatur ta' Ellipta jikkonsisti f'inalatur griż ċar b'għatu isfar tal-biċċa tal-ħalq u counter tad-dożi. Jiġi pakkjat fi trej tal-laminat tal-fojl b'għatu tal-fojl li jista' jitneħħa. It-trej fih qartas b'dessikant, sabiex inaqas l-umdità fil-pakkett. Malli tiftaħ l-għatu tat-trej, armi d-dessikant – m'għandekx tieklu jew tiġbdu man-nifs. L-inalatur m'għandux għalfejn jinħażen fit-trej tal-laminat tal-fojl wara li jinfetaħ.

Revinty Ellipta huwa disponibbli f'pakketti ta' inalatur wieħed li fihom jew 14 jew 30 doża (provvista ta' 14 jew 30 jum) u f'pakketti b'ħafna li fihom 90 (3 inalaturi ta' 30) doża (provvista ta' 90 jum). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu mqegħdin fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

Manifattur:

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
Franza

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

"Берлин-Хеми/А. Менарини България" ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

Guidotti Hellas A.E.

Τηλ: + 30 210 8316111-13

España

FAES FARMA, S.A.

Tel: + 34 900 460 153

aweber@faes.es

France

MENARINI France

Tél: + 33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 4821 361

office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Tel: +39-055 56801

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

lv@berlin-chemie.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

BIAL, Portela & Ca. SA.

Tel: + 351 22 986 61 00

info@bial.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 (0)1 300 2160

slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 544 30 730

slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>

Sorsi oħra ta' informazzjoni

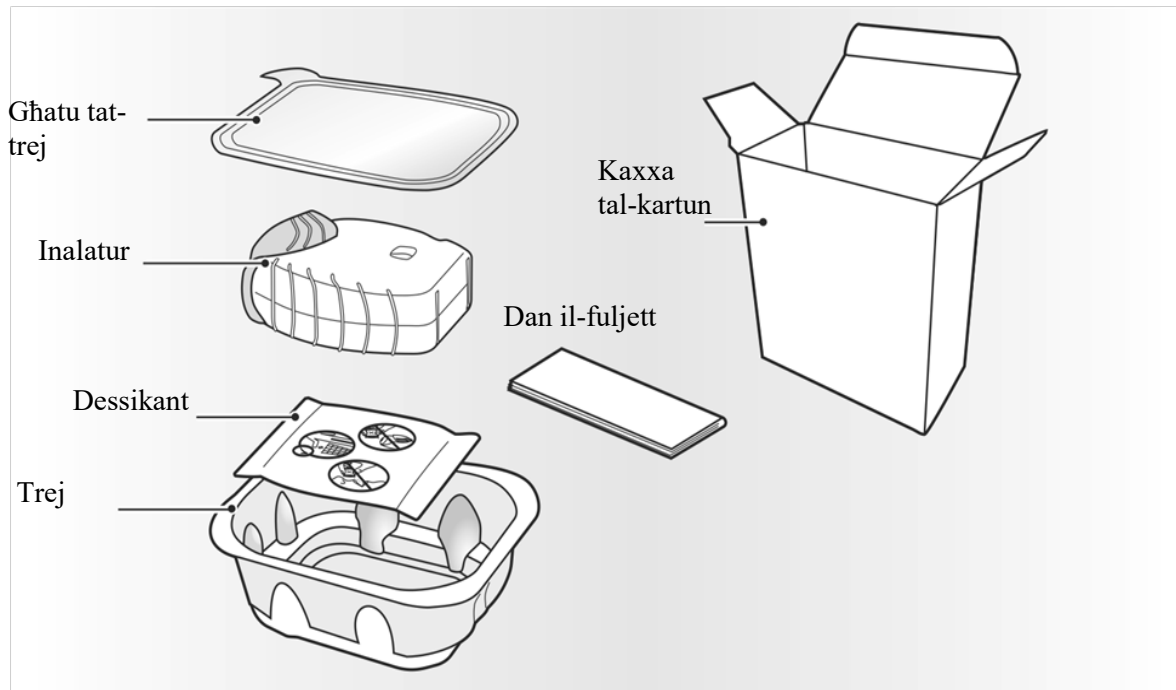
Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet pass wara pass għall-użu

X'inhu l-inalatur ta' Ellipta?

L-ewwel darba li inti tuża Revinty Ellipta m'għandekx għalfejn tiċċekkja li qiegħed jaħdem sewwa, u m'għandekx għalfejn tipprepara għall-użu b'xi mod speċjali. Segwi biss dawn l-istruzzjonijiet pass pass.

Il-kartuna tal-inalatur Revinty Ellipta tiegħek fiha



L-inalatur huwa ppakkjat f'trej. **Tiftaħ it-trej sakemm tkun lest biex tibda tuża l-mediċina tiegħek.** Meta tkun lest biex tuża l-inalatur tiegħek, qaċċa l-għatu biex tiftaħ it-trej. It-trej fih qartas ta' dessikanti, biex tnaqqas l-umdità. Armi dan id-dessikant - **tifthux, tieklux u tiġbdux man-nifs.**



Meta tiehu l-inalatur mill-trej tiegħu, ikun fil-pożizzjoni "magħluqa". **Tiftaħ l-inalatur sakemm tkun lest biex tiehu n-nifs doża tal-medicina.** Meta jinfetħ it-trej, iktib id-data "Armi sa" fuq it-tikketta tal-inalatur fl-ispazju pprovdut. Id-data "Armi sa" hija ta' 6 ġimgħat mid-data li tkun ftaħt it-trej. Wara din id-data l-inalatur m'għandux jibqa' jintuża. It-trej jista' jintrema wara l-ewwel ftuħ.

Jekk inhażen fi frigg, halli l-inalatur jerga' lura għat-temperatura tal-kamra għal mill-inqas siegħa qabel l-użu.

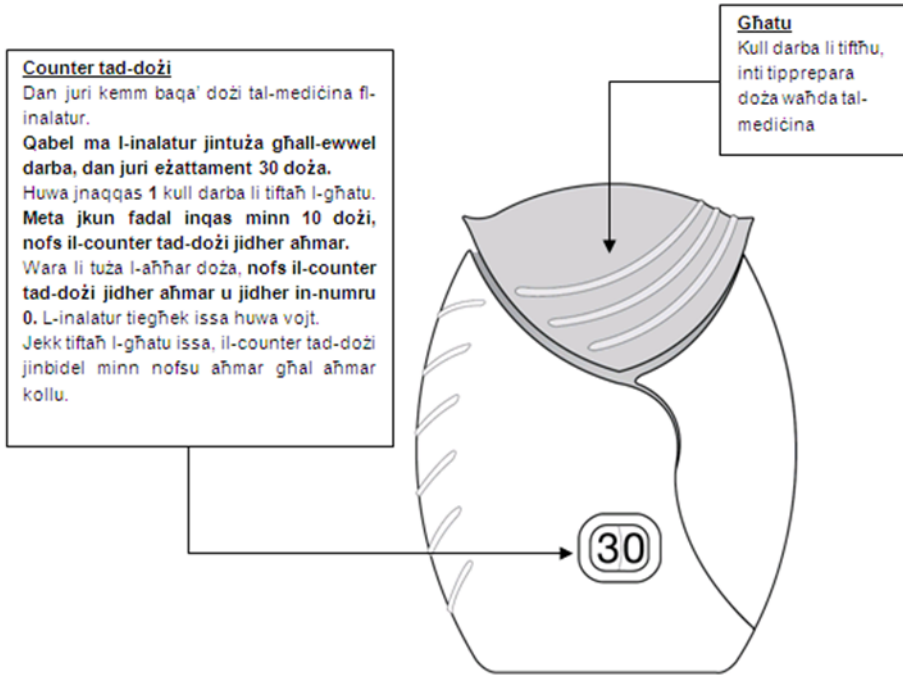
L-istruzzjonijiet pass pass murija hawn taħt għall-inalatur Ellipta ta' 30 doża (provvista ta' 30 ġurnata) japplikaw ukoll għad-doża Ellipta inalatur ta' 14-il darba (provvista ta' 14-il ġurnata).

1. Aqra dan qabel tibda

Jekk tiftaħ u tagħlaq l-għatu minghajr ma tiġbed man-nifs il-medicina, tiflew id-doża.

Id-doża mitlufa tinzamm b'mod sigur fl-inalatur, iżda ma tkunx aktar disponibbli.

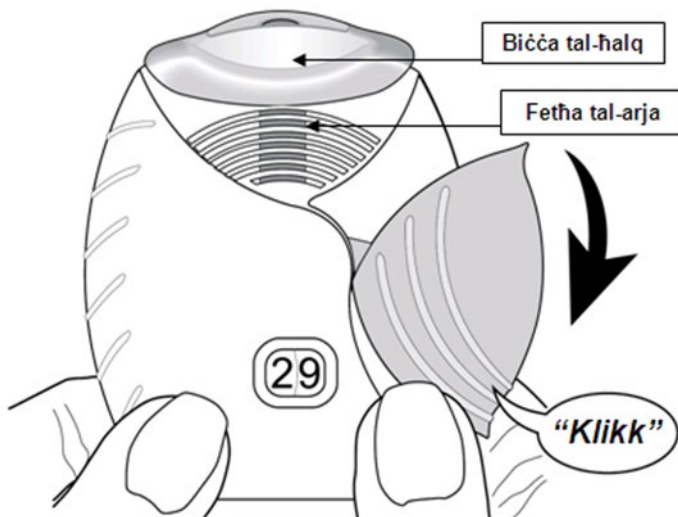
Mhuwiex possibbli li b'mod aċċidentali tiehu medicina żejda jew doża doppja f'inalazzjoni waħda.



2. Ipprepara doża

Stenna biex tiftaħ l-għatu sakemm tkun lest biex tiġbed id-doża tiegħek man-nifs. Thawwad l-inalatur.

- Żerżaq l-għatu 'l isfel sakemm tisma' "klikk".



Il-mediċina tiegħek issa hija lesta biex tiġbed man-nifs.

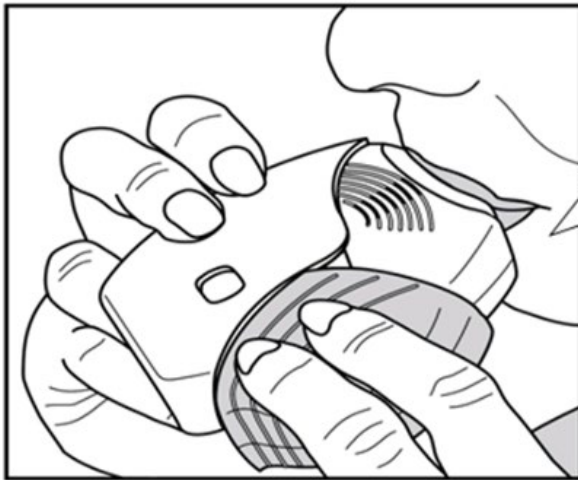
Il-counter tad-doži jnaqqas b'1 biex tikkonferma.

- Jekk il-counter tad-doži ma jnaqqasx b'1 malli tisma' l-"klikk", l-inalatur ma jagħtikx il-mediċina. Huwa lura għand l-ispizjar għal parir.

3. Iġbed il-mediċina

- Waqt li żżomm l-inalatur 'il bogħod minn halqek, hu nifs 'il barra sakemm huwa komdu. Tihux nifs 'il barra fl-inalatur.

- **Poġġi l-biċċa tal-halq bejn xofftejk, u aghlaq sod xofftejk b'mod madwarha. Timblukkax il-fetha tal-arja b'subghajk.**



Xofftejk jagħlqu fuq il-forma bil-kurvi tal-biċċa tal-halq biex tiġbed man-nifs..
Tagħlaqx il-fetha tal-arja b'subghajk

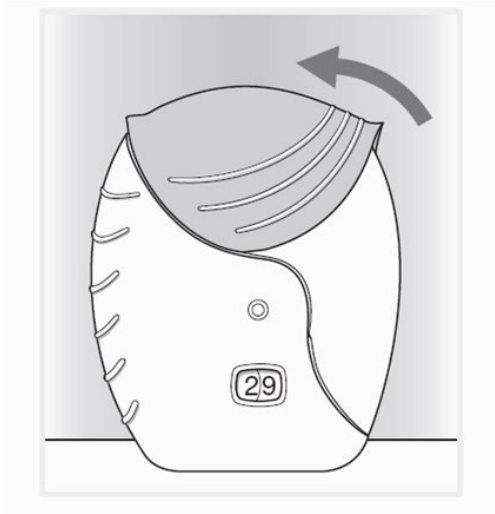
- **Hu nifs twil u sod fil-fond 'il ġewwa. Żomm dan in-nifs kemm tista' (għallinqas 3-4 sekondi).**
- **Nehhi l-inalatur minn halqek.**
- **Hu nifs 'il barra bil-mod u b'gentilezza.**

Għandek mnejn ma tkunx tista' tiegħem jew thoss il-medicina, anki meta tuża l-inalatur sewwa.

4. Aghlaq l-inalatur u lahlah halqek

Jekk trid tnaddaf il-biċċa tal-halq, uża tissue niexfa, qabel ma tagħlaq l-għatu.

- **Żerżaq l-għatu 'l fuq safejn jasal, biex tagħlaq il-biċċa tal-halq.**



- **Lahlah halqek bl-ilma wara li tuża l-inalatur.**
Dan inaqqas il-probabbiltà li tiżviluppa mard tal-halq jew tal-gerżuma b'hala effetti sekondarji.