

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerek, ki zapusti ustnik) 92 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata). To ustreza odmerjenemu odmerku 100 mikrogramov flutikazonfuorata in 25 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsak dostavljen odmerek vsebuje približno 25 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje, odmerjeni.

Bel prašek v svetlo sivem inhalatorju (Ellipta) z rumenim pokrovčkom ustnika in števcem odmerkov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Astma

Zdravilo Revinty Ellipta je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, za katere je primerna uporaba kombiniranega zdravila (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in inhalacijskega kortikosteroida):

- bolniki, ki bolezen nimajo ustrezno urejene ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in inhalacijskih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ "po potrebi";
- bolniki, ki imajo bolezen ustrezno urejeno ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂.

KOPB (kronična obstruktivna pljučna bolezen)

Zdravilo Revinty Ellipta je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih s KOPB, ki imajo FEV₁ < 70 % predvidenega normalnega (po bronhodilatatorju), z anamnezo poslabšanj kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatatorjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Astma

Bolniki z astmo morajo dobiti tisto jakost zdravila Revinty Ellipta, ki vsebuje odmerek flutikazonfuroata (FF), ustrezen izrazitosti njihove bolezen. Zdravniki, ki predpisujejo to zdravilo, morajo vedeti, da je pri bolnikih z astmo odmerek 100 mikrogramov flutikazonfuroata (FF) enkrat na dan približno enakovreden odmerku 250 mikrogramov flutikazonpropionata (FP) dvakrat na dan, odmerek 200 mikrogramov FF enkrat na dan pa je približno enakovreden odmerku 500 mikrogramov FP dvakrat na dan.

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več

Za odrasle in mladostnike v starosti 12 let ali več, ki potrebujejo nizek do srednji odmerek inhaliranega kortikosteroida v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂, pride v poštev začetni odmerek ene inhalacije zdravila Revinty Eliipta 92/22 mikrogramov enkrat dnevno. Če bolniki z zdravilom Revinty Eliipta 92/22 mikrogramov bolezní nimajo ustrezno urejene, pride v poštev zvišanje odmerka na 184/22 mikrogramov; to lahko prinese dodatno izboljšanje urejenosti astme.

Zdravnik mora bolnike redno kontrolirati, da ostane jakost uporabljane kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol optimalna in se spremeni le po nasvetu zdravnika. Odmerek je treba titrirati do najnižjega odmerka, ki učinkovito obvladuje simptome.

Za odrasle bolnike in mladostnike, stare 12 let ali več, ki potrebujejo višji odmerek inhaliranega kortikosteroida v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂, pride v poštev zdravilo Revinty Eliipta 184/22 mikrogramov.

Bolnikom se pljučna funkcija po navadi izboljša v 15 minutah po inhaliranju zdravila Revinty Eliipta. Vendar je treba bolnikom povedati, da je za vzdrževanje nadzora nad simptomi astme potrebna redna vsakodnevna uporaba in da morajo zdravilo uporabljati tudi, ko nimajo simptomov.

Če se simptomi pojavijo v obdobju med odmerki, mora bolnik za takojšnje olajšanje uporabiti inhalirani kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta₂.

Otroci, mlajši od 12 let

Varnost in učinkovitost zdravila Revinty Eliipta pri otrocih, mlajših od 12 let, za indikacijo astme nista ugotovljeni.

Zdravila Revinty Eliipta se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

KOPB

Odrasli, stari 18 let ali več

Ena inhalacija zdravila Revinty Eliipta 92/22 mikrogramov enkrat na dan.

Zdravilo Revinty Eliipta 184/22 mikrogramov ni indicirano pri bolnikih s KOPB. Odmerek 184/22 mikrogramov v primerjavi z odmerkom 92/22 mikrogramov nima dodatnih koristi, obstaja pa lahko večje tveganje za pljučnico in sistemske neželene učinke, povezane s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolnikom se pljučna funkcija po navadi izboljša v 16 do 17 minutah po inhaliranju zdravila Revinty Eliipta.

Pediatrična populacija

Zdravilo Revinty Eliipta ni primerno za uporabo v pediatrični populaciji (mlajši od 18 let) za indikacijo KOPB.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka v tej populaciji ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Študije pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter so pokazale večjo sistemsko izpostavljenost flutikazonfuroatu (tako C_{\max} kot AUC) (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter zahteva previdnost. Bolniki z okvaro jeter imajo lahko večje tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov.

Za bolnike z zmerno ali hudo okvaro jeter je najvišji odmerek 92/22 mikrogramov (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Revinty Ellipta je namenjeno samo za peroralno inhalacijo.

Zdravilo je treba uporabljati vsak dan ob istem času.

Dokončna odločitev o uporabi zvečer ali zjutraj mora biti prepuščena presoji zdravnika.

Po inhalaciji morajo bolniki splakniti usta z vodo, vode ne smejo pogoltniti.

V primeru pozabljenega odmerka je treba naslednji odmerek uporabiti ob običajnem času naslednji dan.

Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba inhalator vsaj eno uro pred uporabo pustiti zunaj, da se ogreje na sobno temperaturo.

Ob prvi uporabi inhalatorja bolniku ni treba preveriti, ali deluje pravilno in mu ga tudi ni treba posebej pripravljati za uporabo. Naj samo upošteva navodila.

Inhalator Ellipta se nahaja v embalaži iz laminatne folije, ki vsebuje vrečko s sušilom za zmanjšanje vlažnosti. Vrečko s sušilom je treba zavreči in se je ne sme odpreti, zaužiti ali vdihniti.

Bolniku je treba naročiti, naj ne odpira embalaže, dokler ni pripravljen na inhalacijo odmerka.

Ko bolnik vzame inhalator iz embalaže, bo le-ta v položaju "zaprto". V predvideni prostor na nalepki inhalatorja naj bolnik vpiše datum "Zavržite do". Datum "Zavržite do" je 6 tednov od datuma odprtja embalaže. Po tem datumu inhalatorja ne sme več uporabljati. Embalažo lahko po prvem odprtju zavrže.

Spodnja navodila za inhalator Ellipta s 30 odmerki (30-dnevna zaloga) veljajo tudi za inhalator Ellipta s 14 odmerki (14-dnevna zaloga).

Navodila za uporabo

1. Pred začetkom uporabe naj bolnik prebere ta navodila

Če se pokrovček inhalatorja odpre in zapre, ne da bi bilo zdravilo vdihnjeno, bo odmerek zdravila izgubljen. Izgubljeni odmerek bo varno shranjen v inhalatorju, vendar ne bo več na voljo za inhalacijo.

Pri eni inhalaciji ni mogoče pomotoma uporabiti dodatne količine zdravila ali dvojnega odmerka.

Števec odmerkov

Števec odmerkov kaže, koliko odmerkov zdravila je še v inhalatorju.

Preden bolnik inhalator prvič uporabi, kaže točno 30 odmerkov.

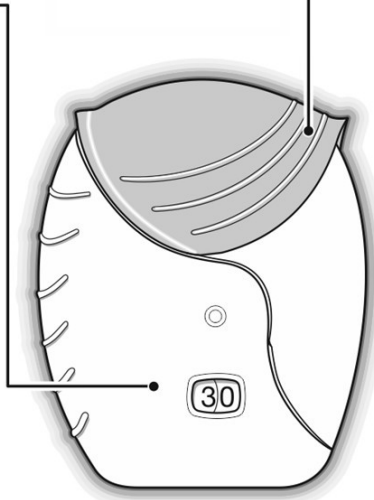
Vsakokrat, ko odpre pokrovček, odšteva po 1. **Ko ostane v inhalatorju manj kot 10 odmerkov, postane pol števca rdečega.**

Po inhalaciji zadnjega odmerka je polovica števca rdečega, števec pa kaže 0. Inhalator je zdaj prazen.

Če po tem bolnik odpre pokrovček, bo cel števec postal rdeč.

Pokrovček

Vsakokrat, ko ga bolnik odpre, pripravi en odmerek zdravila.

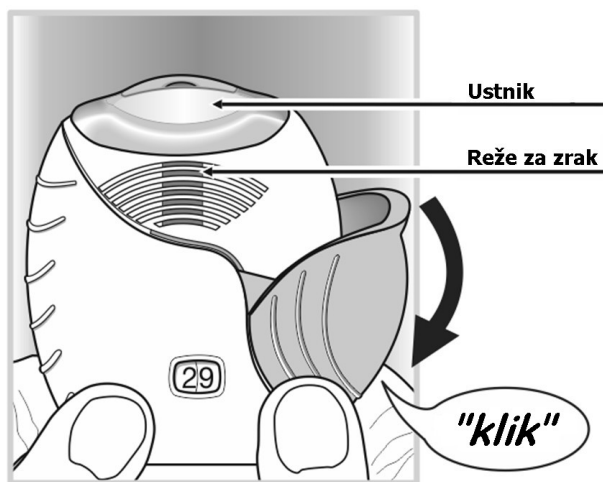


2. Priprava odmerka

Pokrovček naj bolnik odpre šele, ko bo pripravljen na odmerek. Inhalatorja se ne sme stresati.

Pokrovček mora potisniti navzdol, dokler se ne zasliši "klik". Zdravilo je zdaj pripravljeno za inhaliranje.

Števec odmerkov odšteva po ena. Če se število na števcu odmerkov ne zmanjša, ko se zasliši "klik", inhalator ne bo oddal odmerka in ga je treba nesti k farmacevtu in se posvetovati z njim.

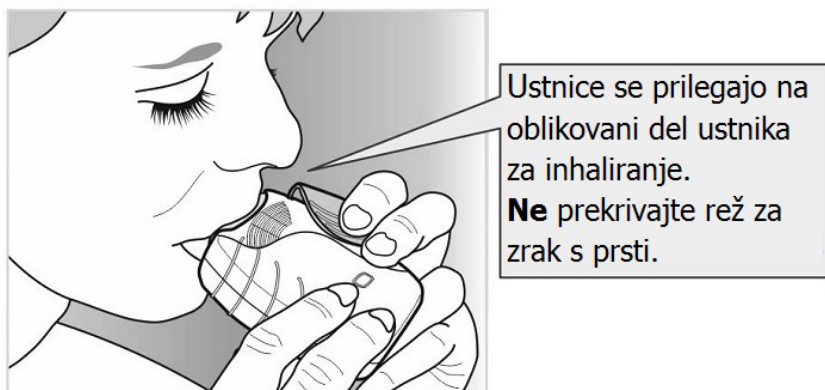


3. Kako vdihniti zdravilo

Inhalator je treba držati odmaknjen od ust in izdihniti čim bolj globoko, a ne toliko, da bi bilo neprijetno, vendar se ne sme izdihniti v inhalator.

Ustnik je treba čvrsto namesti med ustnici, nato pa ustnici trdno stisniti okoli njega. Med uporabo se ne sme prsti prekriti rež za zrak.

- Inahalirati je treba en dolg, enakomeren, globok vdih. Dih je treba zadržati, kolikor največ lahko (vsaj 3 do 4 sekunde).
- Inhalator je treba vzeti iz ust.
- Počasi in previdno je treba izdihniti.



Zdravila se morda ne bo ne okusilo, ne občutilo, tudi če se inhalator uporablja pravilno.

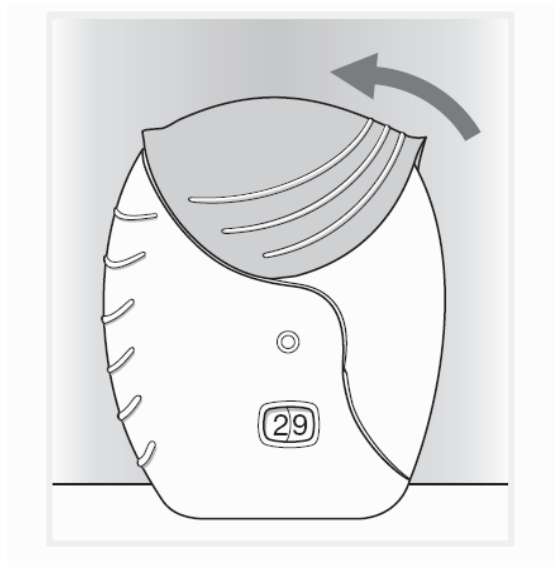
Ustnik inhalatorja se lahko očisti s suho krpico, preden se zapre pokrovček.

4. Bolnik naj zapre inhalator in si splakne usta

Pokrovček je treba potisniti navzgor, kolikor daleč gre, da pokrije ustnik.

Po uporabi inhalatorja si je treba usta splakniti z vodo, vode se ne sme pogoltniti.

Tako bo manj verjetno, da se kot neželen učinek pojavi bolečina v ustih ali žrelu.



4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poslabšanje bolezni

Flutikazonfuroat/vilanterol se ne sme uporabljati za zdravljenje simptomov akutne astme ali akutnega poslabšanja KOPB; za to je potreben kratkodelujoč bronhodilatator. Če bolnikova uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev za olajšanje narašča, to kaže na slabšanje urejenosti bolezni in bolnikovo stanje je treba znova oceniti.

Bolniki zdravljenja astme ali KOPB s flutikazonfuroatom/vilanterolom ne smejo končati brez zdravniškega nadzora, ker se lahko simptomi po prenehanju ponovijo.

Med zdravljenjem s flutikazonfuroatom/vilanterolom se lahko pojavijo z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da simptomi astme po uvedbi zdravila Revinty Ellipta niso obvladani ali se poslabšajo, zdravljenje nadaljujejo, a naj se hkrati posvetujejo z zdravnikom.

Paradokсни bronhospazem

Pojavi se lahko paradokсни bronhospazem s takojšnjim pojačanjem piskajočega dihanja po uporabi zdravila. Takšno stanje je treba nemudoma zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Uporabo zdravila Revinty Ellipta je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Učinki na srce in ožilje

Med uporabo simpatikomimetičnih zdravil, vključno z zdravilom Revinty Ellipta, se lahko pojavijo kardiovaskularni učinki, npr. motnje srčnega ritma, kakršne so supraventrikularna tahikardija in ekstrasistole. S placebom kontrolirana študija pri bolnikih z zmerno KOPB, ki so imeli kardiovaskularno bolezen kdaj v preteklosti ali so imeli večje tveganje za takšno bolezen, ni pokazala, da bi se tveganje za kardiovaskularne dogodke pri prejemnikih kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol povečalo v primerjavi s prejemniki placeba (glejte poglavje 5.1). Vendar je treba pri bolnikih s hudo kardiovaskularno boleznijo ali motnjami srčnega ritma, hipertiroidizmom, nekorrigirano hipokaliemijo ali pri bolnikih, ki so nagnjeni k nizkim vrednostim kalija v serumu, flutikazonfuroat/vilanterol uporabljati previdno.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba uporabiti odmerek 92/22 mikrogramov in bolnike je treba kontrolirati glede sistemskih neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi (glejte poglavje 5.2).

Sistemske učinki kortikosteroidov

Med uporabo vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, supresija nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom ter, redkeje, različni psihološki ali vedenjski učinki, med njimi psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija ali agresivnost (zlasti pri otrocih).

Flutikazonfuroat/vilanterol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pljučno tuberkulozo in bolnikih s kroničnimi ali nezdravljenimi okužbami.

Motnje vida

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

Hiperglikemija

Opisani so primeri zvišane koncentracije glukoze v krvi pri sladkornih bolnikih; to morate upoštevati, če zdravilo predpišete bolnikom z anamnezo sladkorne bolezni.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

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

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

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

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

Pljučnica pri bolnikih z astmo

Z višjim odmerkom je bila incidenca pljučnice pri bolnikih z astmo pogosta. Incidenca pljučnice je bila številsko večja pri bolnikih z astmo, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogramov, kot pri tistih, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov ali placebo (glejte poglavje 4.8). Dejavnikov tveganja niso ugotovili.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinično pomembna medsebojna delovanja z zdravili zaradi flutikazonfuroata/vilanterola v kliničnih odmerkih niso verjetna, ker je koncentracija v plazmi po inhaliranju nizka.

Medsebojno delovanje z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta

Antagonisti adrenergičnih receptorjev β_2 lahko oslabijo ali antagonizirajo učinek agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 . Sočasni uporabi z antagonistami adrenergičnih receptorjev β_2 (tako neselektivnih kot selektivnih) se je treba izogibati, razen če ostajajo nujni razlogi za njihovo uporabo.

Medsebojno delovanje z zaviralci CYP3A4

Flutikazonfuroat in vilanterol se oba hitro očistita z obsežno presnovo prvega prehoda z jetrnim encimom CYP3A4.

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir, zdravila, ki vsebujejo kobicistat), ker obstaja možnost večje sistemske izpostavljenosti flutikazonfuroatu in vilanterolu. Sočasni uporabi se je treba izogniti, razen če korist odtehta povečano tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Pri zdravih preiskovancih so izvedli študijo medsebojnega delovanja ponavljajočih se odmerkov kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol (184/22 mikrogramov) in močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola (400 mg). Sočasna uporaba je povečala povprečno $AUC_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za 36 % in njegovo C_{max} za 33 %. Povečanje izpostavljenosti flutikazonfuroatu je spremljalo 27 % zmanjšanje utežene povprečne koncentracije kortizola v obdobju 0-24 ur. Sočasna uporaba je povečala povprečno $AUC_{(0-t)}$ vilanterola za 65 % in njegovo C_{max} za 22 %. Večje izpostavljenosti vilanterolu ni spremljalo povečanje z agonistom adrenergičnih receptorjev β_2 povezanih sistemskih učinkov na srčno frekvenco, raven kalija v krvi ali interval QTcF.

Medsebojno delovanje z zaviralci P-glikoproteina

Flutikazonfuroat in vilanterol sta oba substrata P-glikoproteina (P-gp). Klinična farmakološka študija s sočasno uporabo vilanterola in verapamila, ki je močan zaviralec P-gp in zmeren zaviralec CYP3A4, pri zdravih preiskovancih ni pokazala pomembnega vpliva na farmakokinetiko vilanterola. Kliničnih farmakoloških študij s specifičnim zaviralcem P-gp in flutikazonfuroatom niso izvedli.

Simpatikomimetična zdravila

Sočasna uporaba drugih simpatikomimetičnih zdravil (samih ali kot sestavin kombiniranega zdravljenja) lahko stopnjuje neželene učinke flutikazonfuroata/vilanterola. Zdravila Revinty Eliipta se ne sme uporabljati skupaj z drugimi dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ ali z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri izpostavljenostih, ki niso klinično pomembne (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi flutikazonfuroata in vilanterolijevega trifenatata pri nosečnicah je malo ali jih ni.

Uporaba flutikazonfuroata/vilanterola pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod.

Dojenje

Podatkov o izločanju flutikazonfuroata oziroma vilanterolijevega trifenatata in/ali njunih presnovkov v materinem mleku pri človeku ni dovolj. Se pa v materinem mleku pri človeku pojavijo drugi kortikosteroidi in agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s flutikazonfuroat/vilanterolom, upoštevaje koristi dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni. Študije na živalih niso pokazale, da bi flutikazonfuroat/vilanterol vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Flutikazonfuroat in vilanterol nimata vpliva ali imata zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Za ugotavljanje pogostnosti neželenih učinkov, povezanih s flutikazonfuroatom/vilanterolom, so bili uporabljeni podatki velikih kliničnih preskušanj pri astmi in KOPB. V programu kliničnega razvoja pri astmi

je bilo v integrirano oceno neželenih učinkov vključenih skupno 7.034 bolnikov. V programu kliničnega razvoja pri KOPB je bilo v integrirano oceno neželenih učinkov vključenih skupno 6.237 preiskovancev.

Najpogosteje zabeležena neželena učinka flutikazonfuroata in vilanterola sta bila glavobol in nazofaringitis. Z izjemo pljučnice in zlomov je bil varnostni profil pri bolnikih z astmo in KOPB podoben. Med kliničnimi študijami so pljučnico in zlome pogosteje zabeležili pri bolnikih s KOPB.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinek/učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica* okužba zgornjih dihal bronhitis gripa kandidoza ust in žrela	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	občasni
Psihiatrične motnje	anksioznost	redki
Bolezni živčevja	glavobol tremor	zelo pogosti redki
Očesne bolezni	zamegljen vid	občasni
Srčne bolezni	ekstrasistole palpitacije tahikardija	občasni redki redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis orofaringealna bolečina sinuzitis faringitis rinitis kašelj disfonija paradokсни bronhospazem	zelo pogosti pogosti redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija bolečine v hrbtu zlomi** mišični krči	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti

*, ** Glejte spodaj "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

*Pljučnica (glejte poglavje 4.4)

V integrirani analizi dveh repliciranih enoletnih študij pri zmerni do hudi KOPB (povprečni predvideni FEV₁ po bronhodilatatorju ob presejanju 45 %, standardni odklon 13 %) s poslabšanjem v predhodnem letu (n =

3255) je bilo število pljučnic na 1000 bolnik-let v skupini s FF/VI 184/22 mikrogramov 97,9, v skupini s FF/VI 92/22 mikrogramov 85,7 in v skupini z VI 22 mikrogramov 42,3. Za hudo pljučnico je bilo ustrezno število pljučnic na 1000 bolnik-let 33,6, 35,5 in 7,6, za resno pljučnico pa je bilo ustrezno število pljučnic na 1000 bolnik-let 35,1 s FF/VI 184/22 mikrogramov, 42,9 s FF/VI 92/22 mikrogramov in 12,1 z VI 22 mikrogramov. In navsezadnje, glede na izpostavljenost korigirano število pljučnic s smrtnim izidom je bilo 8,8 s FF/VI 184/22 mikrogramov, 1,5 s FF/VI 92/22 mikrogramov in 0 z VI 22 mikrogramov.

V študiji, kontrolirani s placebom (SUMMIT), pri bolnikih z zmerno KOPB (povprečni delež predvidenega FEV₁ po bronhodilatatorju ob presejanju 60 %, standardni odklon 6 %), ki so imeli kardiovaskularno bolezen kdaj v preteklosti ali so imeli večje tveganje za takšno bolezen, je bila pojavnost pljučnice s FF/VI, FF, VI in placebom: neželeni učinki (6 %, 5 %, 4 %, 5 %), resni neželeni učinki (3 %, 4 %, 3 %, 3 %), presojene smrti zaradi pljučnice med zdravljenjem (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); za izpostavljenost prilagojeni deleži (na 1000 bolnik-let zdravljenja) so bili: neželeni učinki (39,5, 42,4, 27,7, 38,4), resni neželeni učinki (22,4, 25,1, 16,4, 22,2), presojene smrti zaradi pljučnice med zdravljenjem (1,8, 1,5, 0,9, 1,4) v tem zaporedju.

V integrirani analizi 11 študij pri astmi (7.034 bolnikov) je bila incidenca pljučnice na 1000 bolnik-let v skupini s FF/VI 184/22 mikrogramov 18,4, s FF/VI 92/22 mikrogramov 9,6 in s placebom 8,0.

****Zlomi**

V dveh repliciranih 12-mesečnih študijah pri skupno 3.255 bolnikih s KOPB je bila celotna incidenca zlomov kosti majhna v vseh terapevtskih skupinah, a je bila večja v vseh skupinah z zdravilom Revinty Ellipta (2 %) kot v skupini s 22 mikrogrami vilanterola (< 1 %). Čeprav je bilo v skupinah z zdravilom Revinty Ellipta več zlomov kot v skupini z 22 mikrogrami vilanterola, so se zlomi, ki so tipično povezani z uporabo kortikosteroidov (npr. spinalna kompresija/torakolumbalni zlomi vretenc, zlomi kolka in acetabula), tako v krakih z zdravilom Revinty Ellipta kot z vilanterolom pojavili pri < 1 %.

V študiji SUMMIT je bila pojavnost vseh zlomov s FF/VI, FF, VI in placebom v vseh skupinah 2 %; zlomov, ki so pogosto povezani z uporabo ICS, je bilo v vsaki od skupin manj kot 1 %. Za izpostavljenost prilagojeni deleži (na 1000 let zdravljenja) so bili za vse zlome 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 (v tem zaporedju) in za zlome, pogosto povezane z uporabo ICS 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 (v tem zaporedju).

V integrirani analizi 11 študij pri astmi (7.034 bolnikov) je bila incidenca zlomov < 1 % in so bili po navadi povezani s poškodbo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Preveliko odmerjanje flutikazonfuroata/vilanterola lahko povzroči znake in simptome, ki so posledica delovanja vsake od obeh sestavin, vključno z znaki in simptomi prevelikega odmerjanja drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ in skladnih z znanimi učinki inhaliranih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje flutikazonfuroata/vilanterola ni. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti podporno in ga ustrezno nadzorovati, kot je potrebno.

Kardioselektivna blokada beta pride v poštev le pri zelo izrazitih učinkih prevelikega odmerjanja vilanterola, ki so klinično zaskrbljujoči in se ne odzivajo na podporne ukrepe. Kardioselektivne blokatorje adrenergičnih receptorjev beta je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi bronhospozem.

Nadaljnje ukrepanje mora potekati, kot je klinično indicirano ali kot priporoča nacionalni Center za zastrupitve, kjer je ta na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni; adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov, oznaka ATC: R03AK10.

Mehanizem delovanja

Flutikazonfuroat in vilanterol predstavljata dve skupini zdravil (sintetičen kortikosteroid in selektiven, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta₂).

Farmakodinamični učinki

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat je sintetičen trifluoriran kortikosteroid z močnim protivnetnim delovanjem. Natančen mehanizem, po katerem flutikazonfuroat vpliva na simptome astme in KOPB, ni znan. Dokazano je, da imajo kortikosteroidi širok spekter vplivov na več vrst celic (npr. na eozinofilce, makrofage, limfocite) in mediatorjev (npr. na citokine in kemokine, ki sodelujejo pri vnetju).

Vilanterolijev trifenatat

Vilanterolijev trifenatat je selektiven, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta₂ (LABA – *long-acting, beta2-adrenergic agonist*).

Farmakološke učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂, vključno z vilanterolijevim trifenatom, je mogoče vsaj deloma pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze, tj. encima, ki katalizira pretvorbo adenozin trifosfata (ATP) v ciklični 3', 5'-adenozin monofosfat (ciklični AMP). Zvišanje ravni cikličnega AMP povzroči sprostitve bronhialnih gladkih mišic in zavre sproščanje mediatorjev takojšnje preobčutljivosti iz celic, predvsem iz mastocitov.

Med kortikosteroidi in LABA prihaja do molekularnih medsebojnih delovanj, pri čemer steroidi aktivirajo gen za beta₂-receptor ter povečajo število in občutljivost receptorjev, LABA pa pripravijo glukokortikoidne receptorje na aktiviranje s steroidi in povečajo celično jedro translokacijo. Ti sinergistični učinki se izražajo z močnejšim protivnetnim delovanjem, ki je bilo *in vitro* in *in vivo* dokazano pri celi vrsti vnetnih celic, pomembnih tako za patofiziologijo astme kot KOPB. V mononuklearnih celicah iz periferne krvi bolnikov s KOPB je bil protivnetni učinek ob koncentracijah, doseženih s kliničnimi odmerki, večji v prisotnosti kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol kot samega flutikazonfuroata. Izrazitejši protivnetni učinek LABA je bil podoben, kot je dosežen z drugimi kombinacijami ICS/LABA.

Klinična učinkovitost in varnost

Astma

Varnost in učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola pri odraslih in mladostnikih s perzistentno astmo so ocenili v treh randomiziranih, dvojno slepih študijah III. faze (HZA106827, HZA106829 in HZA106837), ki so trajale različno dolgo. Vsi preiskovanci so vsaj 12 tednov pred 1. obiskom uporabljali inhalirani kortikosteroid (ICS) z LABA ali brez njega. V študiji HZA106837 so imeli vsi bolniki vsaj eno poslabšanje,

ki je zahtevalo zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi v letu pred 1. obiskom. Študija HZA106827 je trajala 12 tednov in je ocenila učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov [n = 201] in 92 mikrogramov FF [n = 205] v primerjavi s placebom [n = 203], vseh uporabljenih enkrat na dan. Študija HZA106829 je trajala 24 tednov in je ocenila učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola 184/22 mikrogramov [n = 197] in 184 mikrogramov FF [n = 194], obeh uporabljenih enkrat na dan, v primerjavi s FP 500 mikrogramov dvakrat na dan [n = 195].

V študijah HZA106827/HZA106829 sta bila soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sprememba najnižjega FEV₁ na ambulantnem obisku (pred bronhodilatatorjem in pred odmerkom) ob koncu zdravljenja v primerjavi z izhodiščem pri vseh bolnikih ter uteženega zaporednega povprečnega FEV₁ v 0-24 urah po odmerku, izračunanega pri podskupini preiskovancev ob koncu zdravljenja. Sprememba odstotka 24-urnih obdobij brez rešilnega zdravila med zdravljenjem je bila sekundarni opazovani dogodek, za ugotavljanje katerega je bila določena moč. Rezultati primarnega in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov v teh študijah so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1. Rezultati primarnega in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov v HZA106827 in HZA106829

Št. študije	HZA106829		HZA106827	
Terapevtski odmerek FF/VI* (mikrogrami)	FF/VI 184/22 1-krat/dan v prim. s FF 184 1-krat/dan	FF/VI 184/22 1-krat/dan v prim. s FP 500 2-krat/dan	FF/VI 92/22 1-krat/dan v prim. s FF 92 1-krat/dan	FF/VI 92/22 1-krat/dan v prim. s placebom 1-krat/dan
Sprememba najnižjega FEV₁ od izhodišča, prenos zadnjega opažanja (LOCF – last observation carried forward)				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	193 ml p < 0,001 (108, 277)	210 ml p < 0,001 (127, 294)	36 ml p = 0,405 (-48, 120)	172 ml p < 0,001 (87, 258)
Uteženi povprečni zaporedni FEV₁ v 0-24 urah po odmerku				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	136 ml p = 0,048 (1, 270)	206 ml p = 0,003 (73, 339)	116 ml p = 0,06 (-5, 236)	302 ml p < 0,001 (178, 426)
Sprememba odstotka 24-urnih obdobij brez rešilnega zdravila glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	11,7 % p < 0,001 (4,9, 18,4)	6,3 % p = 0,067 (-0,4, 13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3, 16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0, 25,6)
Sprememba odstotka 24-urnih obdobij brez simptomov glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	8,4 % p = 0,010 (2,0, 14,8)	4,9 % p = 0,137 (-1,6, 11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2, 18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0, 23,9)
Sprememba največjega ekspiratornega pretoka v dopoldanskem času glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	33,5 l/min p < 0,001 (25,3, 41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8, 41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9, 21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5, 40,0)
Sprememba največjega ekspiratornega pretoka v popoldanskem času glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	30,7 l/min p < 0,001 (22,5, 38,9)	26,2 l/min p < 0,001 (18,0, 34,3)	12,3 l/min p < 0,001 (5,8, 18,8)	28,2 l/min p < 0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikazonfuroat/vilanterol

V HZA106837 je bilo trajanje zdravljenja spremenljivo (od najmanj 24 tednov do največ 76 tednov; večina bolnikov je bila zdravljenih vsaj 52 tednov). Bolniki v HZA106837 so bili randomizirani na prejemanje bodisi flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov [n = 1009] bodisi FF 92 mikrogramov [n = 1010]; oba sta bila uporabljena enkrat na dan. V študiji HZA106837 je bil primarni opazovani dogodek čas do prvega hudega poslabšanja astme. Hudo poslabšanje astme je bilo opredeljeno kot poslabšanje astme, ki je zahtevalo vsaj 3-dnevno uporabo sistemskih kortikosteroidov ali sprejem v bolnišnico ali obisk na oddelku za nujno medicinsko pomoč zaradi astme, ki je zahtevala sistemske kortikosteroide. Kot sekundarni opazovani dogodek je bila ocenjena tudi korigirana povprečna sprememba najnižjega FEV₁ glede na izhodišče.

V HZA106837 se je tveganje za hudo poslabšanje astme pri prejemnikih flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov zmanjšalo za 20 % v primerjavi z 92 mikrogrami samega FF (razmerje ogroženosti 0,795, p = 0,036, 95 % IZ: 0,642, 0,985). Delež hudih poslabšanj astme na bolnika na leto je bil v skupini z 92 mikrogrami FF 0,19 (približno 1 na 5 let) in v skupini z flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov 0,14 (približno 1 na 7 let). Razmerje deležev poslabšanj z flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov in s FF 92 mikrogramov je bilo 0,755 (95 % IZ 0,603, 0,945). To pomeni 25 % zmanjšanje deleža hudih poslabšanj astme pri preiskovancih, zdravljenih z flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov, v primerjavi s prejemniki FF 92 mikrogramov (p = 0,014). 24-urni brohodilatacijski učinek flutikazonfuroata/vilanterola se je med enoletnim obdobjem zdravljenja ohranil in ugotovili niso nobenih znakov zmanjšanja učinkovitosti (tj. nobene tahifilaksije). Flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov je v primerjavi z 92 mikrogrami FF dosledno dosegal izboljšanje najnižjega FEV₁ za 83 do 95 ml 12., 36. in 52. teden ter na končni točki študije (p < 0,001 95 % IZ od 52 do 126 ml na končni točki). 44 % bolnikov v skupini s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov je imelo na koncu zdravljenja dobro urejeno bolezen (ACQ7 ≤ 0,75); v skupini z 92 mikrogrami FF je bilo takšnih 36 % (p < 0,001, 95 % IZ od 1,23 do 1,82).

Študije v primerjavi s kombinacijami salmeterola/flutikazonpropionata

V 24-tedenski študiji (HZA113091) pri odraslih in mladostnikih z neurejeno astmo so izboljšanje pljučne funkcije glede na izhodišče dosegli tako s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov enkrat na dan zvečer kot s kombinacijo salmeterola/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan. Korigirano povprečno terapevtsko povečanje uteženega povprečja FEV₁ glede na izhodišče za 341 ml (flutikazonfuroat/vilanterol) in 377 ml (salmeterol/FP) kaže celotno izboljšanje pljučne funkcije v 24 urah z obema načinoma zdravljenja. Korigirana povprečna razlika med zdravljenjema 37 ml med skupinama ni bila statistično značilna (p = 0,162). Kar zadeva najnižji FEV₁, so preiskovanci v skupini s flutikazonfuroatom/vilanterolom dosegli povprečno spremembo (po metodi NK) glede na izhodišče 281 ml in v skupini s salmeterolom/FP spremembo 300 ml (razlika v korigiranem povprečju 19 ml (95 % IZ: -0,073, 0,034) ni bila statistično značilna (p = 0,485)).

Randomizirano, dvojno slepo 24-tedensko študijo vzporednih skupin (201378) so izvedli za ugotavljanje neinferiornosti (z uporabo meje -100 mL za najnižji FEV₁) kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov enkrat na dan v primerjavi s kombinacijo salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan pri odraslih in mladostnikih, ki so imeli astmo dobro urejeno po 4 tednih zdravljenja (po shemi odprtega načrta zdravljenja) s kombinacijo salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan (N = 1504). Preiskovanci, randomizirani na kombinacijo FF/VI enkrat na dan, so ohranili pljučno funkcijo primerljivo preiskovancem, randomiziranim na kombinacijo salmeterol/FP dvakrat na dan [razlika v najnižjem FEV₁ +19 ml (95 % IZ: -11, 49)].

Primerjalnih študij s salmeterolom/FP ali drugimi kombinacijami ICS/LABA za ustrezno primerjavo vpliva na poslabšanje astme niso izvedli.

Monoterapija s flutikazonfuroatom

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija (FFA112059) je ocenila varnost in učinkovitost 92 mikrogramov FF enkrat na dan [n = 114] in 250 mikrogramov FP dvakrat na dan

[n = 114] v primerjavi s placebom [n = 115] pri odraslih in mladostnikih s persistentno astmo. Vsi preiskovanci so morali prejemati stabilen odmerek inhaliranega kortikosteroida vsaj 4 tedne pred 1. obiskom (presejalni obisk) in uporaba LABA ni bila dovoljena v 4-tedenskem obdobju po 1. obisku. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba najnižjega FEV₁ glede na izhodišče na kliničnem obisku (pred bronhodilatatorjem in pred odmerkom) do konca obdobja zdravljenja. Sprememba odstotka 24-urnih obdobj brez rešilnega zdravila med 24-tedenskim zdravljenjem glede na izhodišče je bil sekundarni opazovani dogodek, za ugotavljanje katerega je bila določena moč. Po 24 tednih je FF povečal najnižji FEV₁ za 146 ml (95 % IZ od 36 do 257 ml, p = 0,009) in FP za 145 ml (95 % IZ od 33 do 257 ml, p = 0,011) v primerjavi s placebom. Oba, FF in FP, sta povečala odstotek 24-urnih obdobj brez rešilnega zdravila, in sicer FF za 14,8 % (95 % IZ od 6,9 do 22,7, p < 0,001) in FP za 17,9 % (95 % IZ od 10,0 do 25,7, p < 0,001) v primerjavi s placebom.

Študija provokacije z alergenom

Bronhoprotektivni vpliv flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov na zgodnji in pozni astmatični odziv na inhalirani alergen so ocenili v štirismerni navzkrižni, s placebom kontrolirani študiji ponavljajočih se odmerkov (HZA113126) pri bolnikih z blago astmo. Bolnike so randomizirali na prejetje 92/22 mikrogramov flutikazonfuroata/vilanterola, 92 mikrogramov FF, 22 mikrogramov vilanterola ali placeba enkrat na dan za 21 dni; temu je sledila provokacija z alergenom 1 uro po zadnjem odmerku. Alergeni so bili pršica iz hišnega prahu, mačji prhljaj ali brezini pelod; alergen so izbrali na podlagi individualnih presejalnih testov. Zaporedne meritve FEV₁ so primerjali z vrednostmi pred provokacijo z alergenom, dobljene po inhaliranju fiziološke raztopine (izhodišče). V celoti so največje učinke na zgodnji astmatični odziv zabeležili s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v primerjavi z 92 mikrogrami FF ali 22 mikrogrami vilanterola, uporabljenih samih. Tako flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov kot 92 mikrogramov FF sta v primerjavi s samim vilanterolom praktično odpravila pozni astmatični odziv. Flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov je prinesel bistveno večjo zaščito pred bronhialno hiperreaktivnostjo, povzročeno z alergeni, kot monoterapiji s FF oziroma vilanterolom, ocenjeno 22. dan z metaholinskim testom.

Študija bronhoprotektivnega učinka in učinka na hipotalamo-hipofizo-suprarenalno (HHS) os

Bronhoprotektivni učinek in učinek na HHS os flutikazonfuroata (FF) v primerjavi s flutikazonpropionatom (FP) ali budezonidom (BUD) so ocenili v navzkrižni, s placebom kontrolirani študiji naraščajočih ponavljajočih se odmerkov (203162) pri 54 odraslih z anamnezo astme, katere značilnosti sta bili prekomerna odzivnost dihalnih poti in FEV₁ \geq 65 % predvidenega. Bolnike so randomizirali v eno ali dve terapevtski obdobji, ki sta obsegali pet 7-dnevnih faz povečevanja odmerka FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramov/dan), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 mikrogramov/dan), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 mikrogramov/dan) ali placeba. Po vsaki fazi povečevanja odmerka so ocenili bronhoprotektivni učinek na podlagi prekomerne odzivnosti dihalnih poti na provokacijo z adenozin-5'-monofosfatom (AMP) (provokacijska koncentracija, ki je povzročila \geq 20-odstotno zmanjšanje FEV₁ [AMP PC20]) ter 24-urno uteženo povprečno vrednost kortizola v plazmi.

Znotraj razpona terapevtskih odmerkov, odobrenih za astmo, so bile vrednosti AMP PC20 (mg/ml) in supresija kortizola (%) s FF (od 100 do 200 mikrogramov/dan) od 81 do 116 mg/ml in od 7 % do 14 %; s FP (od 200 do 2.000 mikrogramov/dan) od 20 do 76 mg/ml in od 7 % do 50 %; ter z BUD (od 400 do 1.600 mikrogramov/dan) od 24 do 54 mg/ml in od 13 % do 44 %.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Program kliničnega razvoja pri KOPB je obsegal eno 12-tedensko (HZC113107), dve 6-mesečni (HZC112206, HZC112207), dve 1-letni (HZC102970, HZC102871) in eno več kot 1 leto trajajočo študijo (SUMMIT). To so bile randomizirane kontrolirane študije pri bolnikih s klinično diagnozo KOPB. Te študije so vključevale meritve pljučne funkcije, dispneje ter zmernih in hudih poslabšanj.

6-mesečni študiji

Študiji HZC112206 in HZC112207 sta bili 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin, ki sta primerjali vpliv kombinacije z vplivi vilanterola in FF samih ter placeba. Študija HZC112206 je ocenila učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola 46/22 mikrogramov [n = 206] in flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov [n = 206] v primerjavi s FF 92 mikrogramov [n = 206], vilanterolom 22 mikrogramov [n = 205] in placebom [n = 207]; vsi so bili uporabljeni enkrat na dan. Študija HZC112207 je ocenila učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov [n = 204] in flutikazonfuroata/vilanterola 184/22 mikrogramov [n = 205] v primerjavi s FF 92 mikrogramov [n = 204], FF 184 mikrogramov [n = 203], vilanterolom 22 mikrogramov [n = 203] in placebom [n = 205]; vsi so bili uporabljeni enkrat na dan.

Vsi bolniki so morali imeti anamnezo kajenja vsaj 10 škatlic-let, razmerje FEV₁/FVC po salbutamolu manj ali enako 0,70, FEV₁ po salbutamolu manj ali enako 70 % predvidenega ter oceno mMRC (*Modified Medical Research Council*) ≥ 2 (lestvica 0-4) o presejanju. Ob presejanju je bil povprečni FEV₁ pred bronhodilatatorjem v HZC112206 42,6 % predvidenega in povprečna reverzibilnost 15,9 % napovedane, v HZC112207 pa sta bila ta deleža 43,6 % in 12,0 %. Soprimarna opazovana dogodka v obeh študijah sta bila utežen povprečni FEV₁ od 0 do 4 ure po odmerku 168. dan in sprememba najnižjega FEV₁ pred odmerkom glede na izhodišče 169. dan.

V integrirani analizi obeh študij je flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov pokazal klinično pomembno izboljšanje pljučne funkcije. V primerjavi s placebom je flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov povečal korigirani povprečni najnižji FEV₁ 169. dan za 129 ml (95 % IZ: 91, 167 ml, p < 0,001) in vilanterol za 83 ml (95 % IZ: 46, 121 ml, p < 0,001). Flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov je povečal najnižji FEV₁ v primerjavi z vilanterolom za 46 ml (95 % IZ: 8, 83 ml, p = 0,017). Na 168. dan je flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov povečal korigirani povprečni uteženi povprečni FEV₁ v obdobju 0-4 ure za 193 ml (95 % IZ: 156, 230 ml, p < 0,001) in vilanterol za 145 ml (95 % IZ: 108, 181 ml, p < 0,001) v primerjavi s placebom. Flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov je v primerjavi s samim FF povečal korigirani povprečni uteženi FEV₁ v obdobju 0-4 ure za 148 ml (95 % IZ: 112, 184 ml, p < 0,001).

12-mesečni študiji

Študiji HZC102970 in HZC102871 sta bili 52-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin. Primerjali sta flutikazonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogramov, flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov in flutikazonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogramov in 22 mikrogramov vilanterola, vsa uporabljena enkrat na dan. Primerjali sta njihov vpliv na letni delež zmernih/hudih poslabšanj pri preiskovancih s KOPB, anamnezo kajenja vsaj 10 škatlic-let, razmerje FEV₁/FVC po salbutamolu $\leq 0,70$, FEV₁ po salbutamolu ≤ 70 % predvidenega in dokumentirano anamnezo ≥ 1 poslabšanja KOPB, ki je zahtevalo antibiotike in/ali peroralne kortikosteroide ali hospitalizacijo v 12 mesecih pred 1. obiskom. Primarni opazovani dogodek je bil letni delež zmernih in hudih poslabšanj. Zmerna/huda poslabšanja so bila opredeljena kot poslabšanje simptomov, ki je zahtevalo zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki ali sprejem v bolnišnico. Obe študiji sta imeli 4-tedensko obdobje uvajanja. Med obdobjem uvajanja so vsi bolniki odprto prejeli salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan za standardizacijo farmakoterapije KOPB in stabilizacijo bolezni pred randomizacijo v 52-tedensko obdobje slepljenega raziskovanega zdravila. Pred obdobjem uvajanja so bolniki prenehali uporabljati predhodna zdravila za KOPB razen kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Med obdobjem zdravljenja ni bila dovoljena sočasna uporaba inhaliranih dolgodelujočih bronhodilatatorjev (agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂, antiholinergikov), kombiniranih zdravil z ipratropijem in salbutamolom, peroralnih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ in pripravkov teofilina. Za akutno zdravljenje poslabšanj KOPB je bila dovoljena uporaba peroralnih kortikosteroidov in antibiotikov s specifičnimi smernicami za njihovo uporabo. Preiskovanci so ves čas študij uporabljali salbutamol po potrebi.

Rezultati obeh študij so pokazali, da je bil letni delež zmernih/hudih poslabšanj KOPB med zdravljenjem s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov enkrat na dan manjši kot med zdravljenjem z vilanterolom (Preglednica 2).

Preglednica 2: Analiza deležev poslabšanj po 12 mesecih zdravljenja

Opazovani dogodek	HZC102970		HZC102871		HZC102970 in HZC102871 skupaj	
	vilanterol (n = 409)	flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 (n = 403)	vilanterol (n = 409)	flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 (n = 403)	vilanterol (n = 818)	flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 (n = 806)
Zmerna in huda poslabšanja						
Korigirani povprečni letni delež	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Razmerje v primerjavi z VI 95 % IZ		0,79 (0,64, 0,97)		0,66 (0,54, 0,81)		0,73 (0,63, 0,84)
Vrednost p % zmanjšanja (95 % IZ)		0,024 21 (3,36)		< 0,001 34 (19, 46)		< 0,001 27 (16, 37)
Absolutna razlika v številu/leto v primerjavi z VI (95% IZ)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Čas do prvega poslabšanja: Razmerje ogroženosti (95 % IZ) % zmanjšanja tveganja		0,80 (0,66, 0,99)		0,72 (0,59, 0,89)		0,76 (0,66, 0,88)
Vrednost p		0,036		0,002		p < 0,001

Integrirana analiza HZC102970 in HZC102871 52. teden je pokazala izboljšanje korigiranega povprečnega najmanjšega FEV₁ s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v primerjavi z 22 mikrogrami vilanterola (42 ml, 95 % IZ: 19, 64 ml, p < 0,001). 24-urni bronhodilatacijski učinek flutikazonfuroata/vilanterola se je ohranil od prvega odmerka skozi celotno enoletno obdobje zdravljenja, brez znakov zmanjšanja učinkovitosti (brez tahifilaksije).

V celoti je imelo ob presejanju kardiovaskularno anamnezo/dejavnike tveganja v obeh študijah skupaj 2009 (62 %) bolnikov. Incidenca kardiovaskularne anamneze/dejavnikov tveganja je bila po terapevtskih skupinah podobna; bolniki so najpogosteje imeli hipertenzijo (46 %), ki sta ji sledili hiperholesterolemija (29 %) in sladkorna bolezen (12 %). V tej podskupini so opažali podobne učinke na zmanjšanje zmernih in hudih poslabšanj kot v celotni populaciji. Pri bolnikih s kardiovaskularno anamnezo/dejavniki tveganja je flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov dosegel značilno manjši letni delež zmernih/hudih poslabšanj KOPB kot vilanterol (korigirana povprečna letna deleža 0,83 in 1,18, 30 % zmanjšanje, 95 % IZ: 16, 42 %, p < 0,001). Izboljšanje so v tej podskupini zabeležili tudi 52. teden, ko so primerjali korigirani povprečni najnižji FEV₁ s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov in z 22 mikrogrami vilanterola (44 ml, 95 % IZ: 15, 73 ml, (p = 0,003))

Študije, ki so trajale več kot 1 leto

Študija SUMMIT je bila multicentrična, randomizirana dvojno slepa študija, ki je pri 16.485 bolnikih ocenjevala vpliv kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov v primerjavi s placebom na

preživetje. Primarni opazovani dogodek je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov, sekundarni opazovani dogodek pa so sestavljali kardiovaskularni dogodki (kardiovaskularna smrt med zdravljenjem, miokardni infarkt, možganska kap, nestabilna angina pectoris ali tranzitorna ishemična ataka).

Pred randomizacijo so morali bolniki prenehati uporabljati predhodna zdravila za KOPB, ki so jih jemali do izhodišča; to je vključevalo dolgodelujoče bronhodilatatorje in inhalirane glukokortikoide (28 %), dolgodelujoče bronhodilatatorje same (11 %) in inhalirane glukokortikoide same (4 %). Bolnike so nato randomizirali na prejetje enega od štirih zdravljenj: 92/22 mikrogramov kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol, 92 mikrogramov flutikazonfuroata, 22 mikrogramov vilanterola ali na placebo; zdravljenje je povprečno trajalo 1,7 leta (standardni odklon = 0,9 leta).

Bolniki so imeli zmerno KOPB (povprečni delež FEV₁ po bronhodilatatorju ob presejanju 60 % [standardni odklon = 6 %] ter anamnezo kardiovaskularne bolezni ali večje tveganje za takšno bolezen. V 12 mesecih pred študijo je imelo poslabšanje KOPB 61 % bolnikov, 39 % pa jih je imelo ≥ 1 zmerno/hudo poslabšanje KOPB.

Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med uporabo flutikazonfuroata/vilanterola 6,0 %, placebo 6,7 %, flutikazonfuroata 6,1 % in vilanterola 6,4 %. Za izpostavljenost korigirana umrljivost zaradi vseh vzrokov na 100 bolnik-let (%/bl) je bila med uporabo flutikazonfuroata/vilanterola 3,1 %/leto, placebo 3,5 %/leto, flutikazonfuroata 3,2 %/leto in vilanterola 3,4 %/leto. Tveganje umrljivosti se s kombinacijo flutikazonfuroat/vilanterol ni značilno razlikovalo od placebo (RO [razmerje ogroženosti] 0,88, 95 % IZ: 0,74 do 1,04, p = 0,137), flutikazonfuroata (RO 0,96, 95 % IZ: 0,81 do 1,15, p = 0,681) ali vilanterola (RO 0,91, 95 % IZ: 0,77 do 1,09, p = 0,299).

Tveganje za sestavljeni kardiovaskularni dogodek se s kombinacijo flutikazonfuroat/vilanterol ni značilno razlikovalo od placebo (RO 0,93, 95 % IZ: 0,75 do 1,14), flutikazonfuroata (RO 1,03, 95 % IZ: 0,83 do 1,28) ali vilanterola (RO 0,94, 95 % IZ: 0,76 do 1,16).

Študije v primerjavi s kombinacijami salmeterola/flutikazonpropionata

V 12-tedenski študiji (HZC113107) pri bolnikih s KOPB so izboljšanje pljučne funkcije glede na izhodišče ugotovili tako s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov enkrat na dan zjutraj in kombinacijo salmeterola/FP 50/500 mikrogramov dvakrat na dan. Korigirano povprečno terapevtsko povečanje uteženega povprečja FEV₁ 0-24 ur glede na izhodišče je bilo s flutikazonfuroatom/vilanterolom 130 ml in s kombinacijo salmeterol/FP 108 ml; to kaže na celotno izboljšanje pljučne funkcije v 24-urnem obdobju z obema zdravljenjema. Korigirana povprečna razlika med zdravljenjema 22 ml (95 % IZ: -18, 63 ml) med skupinama ni bila statistično značilna (p = 0,282).

Korigirana povprečna sprememba najnižjega FEV₁ glede na izhodišče je bila 85. dan 111 ml v skupini s flutikazonfuroatom/vilanterolom in 88 ml v skupini s salmeterolom/FP; razlika 23 ml (95 % IZ: -20, 66) med terapevtskima skupinama ni bila ne klinično pomembna ne statistično značilna (p = 0,294).

Primerjalnih študij s salmeterolom/FP ali drugimi uveljavljenimi bronhodilatatorji za ustrezno primerjavo vpliva na poslabšanja KOPB niso izvedli.

Pediatrična populacija

Astma

Učinkovitost in varnost flutikazonfuroata (FF)/vilanterola (VI), uporabljenega enkrat na dan, v primerjavi s FF, uporabljenim enkrat na dan, pri zdravljenju astme pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 11 let, so ocenili v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem kliničnem preskušanju s trajanjem 24 tednov in obdobjem spremljanja 1 teden (HZA107116), ki je vključevalo 673 bolnikov z nenadzorovano astmo, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide.

Vsi preiskovanci so imeli vsaj 4 tedne pred 1. obiskom stabilno zdravljenje astme [inhalator s kratkodelujočim agonistom beta receptorjev ali kratkodelujočim antagonistom muskarinskih receptorjev in inhalacijskim kortikosteroidom (ICS)]. Bolniki so bili simptomatski (t.j. so ostali nenadzorovani) z obstoječim zdravljenjem astme.

Preiskovanci so bili zdravljeni s flutikazonfuroatom/vilanterolom 46/22 mikrogramov (337 bolnikov) ali flutikazonfuroatom 46 mikrogramov (336 bolnikov). Pri dveh bolnikih, po enem v vsaki skupini, ni bilo mogoče oceniti učinkovitosti.

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba od izhodišča, povprečno v obdobju zdravljenja od 1. do 12. tedna, v jutranjem najvišjem ekspiratornem pretoku (PEF) pred odmerkom (tj. najnižji odmerek), dnevno zajeta v elektronskem bolnikovem dnevniku (razlika med kombinacijo FF/VI in FF). Sprememba od izhodišča v odstotku 24-urnih obdobj brez olajšanja v obdobju od 1. do 12. tedna zdravljenja je bila prevladujoča sekundarna opazovana točka za populacijo od 5 do 11 let. Med FF/VI 46/22 mikrogramov in FF 46 mikrogramov ni bilo razlik v učinkovitosti (preglednica 3). Med to študijo niso bili ugotovljeni nobeni novi varnostni pomisleki.

Preglednica 3: Rezultati primarnih in prevladujočih sekundarnih opazovanih dogodkov v HZA107116

Tedni od 1 do 12	Flutikazonfuroat//Vilanterol * n=336	Flutikazonfuroat* n=335
Primarni opazovani dogodek		
Sprememba od izhodišča v AM PEF (L/min)		
Srednja sprememba NK (SS)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Razlika v zdravljenju (FF/VI proti FF) (95% IZ), p-vrednost	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Prevladujoči sekundarni opazovani dogodek		
Sprememba glede na izhodišče v odstotku 24-urnih obdobj brez olajšanja		
Srednja sprememba NK (SS)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Razlika v zdravljenju (FF/VI proti FF) (95% IZ), p-vrednost	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Bolniki so prejeli FF/VI 46/22 mikrogramov enkrat dnevno proti FF 46 mikrogramov enkrat dnevno

NK = najmanjši kvadrati, SN = standardna napaka, IZ = interval zaupanja, n = število udeležencev v analizi (Vsi ITT: 337 za FF/VI in 336 za FF)

Kronična obstruktivna pljučna bolezen

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Revinty Ellipta za vse skupine pediatrične populacije pri KOPB (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost za flutikazonfuroat in vilanterol v obliki inhaliranega flutikazonfuroata/vilanterola je bila v povprečju 15,2 % (za prvega) in 27,3 % (za drugega). Peroralna biološka uporabnost obeh učinkovin je bila majhna (v povprečju flutikazonfuroat 1,26 % in vilanterol < 2 %). Glede na majhno peroralno biološko uporabnost je sistemska izpostavljenost flutikazonfuroatu in vilanterolu po inhaliranju v prvi vrsti posledica absorpcije inhaliranega dela odmerka, ki pride v pljuča.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se flutikazonfuroat in vilanterol obširno porazdelita; povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je za flutikazonfuroat 661 l in za vilanterol 165 l.

Tako flutikazonfuroat kot vilanterol imata nizko povezanost z eritrociti. Vezava na plazemske beljakovine v človeški plazmi *in vitro* je bila visoka: flutikazonfuroata v povprečju > 99,6 % in vilanterola v povprečju 93,9 %. Vezava na plazemske beljakovine *in vitro* se pri preiskovancih z okvaro ledvic ali jeter ni zmanjšala.

Flutikazonfuroat in vilanterol sta substrata P-glikoproteina (P-gp), vendar ni verjetno, da bi sočasna uporaba flutikazonfuroata/vilanterola z zaviralci P-gp spremenila sistemsko izpostavljenost flutikazonfuroata ali vilanterola, ker se obe molekuli dobro absorbirata.

Biotransformacija

Na podlagi podatkov *in vitro* poteka pri človeku glavna pot presnove obeh, flutikazonfuroata in vilanterola, predvsem preko CYP3A4.

Flutikazonfuroat se presnovi predvsem s hidrolizo S-fluorometilkarbotioatne skupine v presnovke, ki imajo bistveno manjše kortikosteroidno delovanje. Vilanterol se presnovi predvsem z O-dealkilacijo v celo vrsto presnovkov, ki imajo bistveno manjše β_1 in β_2 agonistično delovanje.

Izločanje

Po peroralni uporabi se flutikazonfuroat pri človeku odstrani predvsem s presnovo; presnovki se izločijo skoraj samo v blatu in $< 1\%$ najdenega radioaktivnega odmerka se je izločil v urinu.

V študiji radioaktivno označenega, peroralno uporabljene zdravila pri človeku se je vilanterol odstranil predvsem s presnovo, ki ji je sledilo izločanje presnovkov: približno 70 % radioaktivnega odmerka v urinu in približno 30 % v blatu. Navidezni plazemski eliminacijski razpolovni čas vilanterola po enkratni inhalacijski uporabi kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol je bil v povprečju 2,5 ure. Efektivni razpolovni čas za kopičenje vilanterola, določen z inhalacijsko uporabo ponavljajočih se odmerkov 25 mikrogramov vilanterola, je pri osebah z astmo 16,0 ur in pri osebah s KOPB 21,3 ure.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih (starih 12 let ali več) ni priporočenih prilagoditev odmerka.

Farmakokinetiko, varnost in učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola so proučevali pri otrocih, starih od 5 do 11 let, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika, varnost in učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola pri otrocih, mlajših od 5 let, še niso ugotovljene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Vplive starosti na farmakokinetiko flutikazonfuroata in vilanterola so preučili v študijah III. faze pri KOPB in astmi. Izsledki niso pokazali, da bi starost (od 12 do 84 let) pri preiskovancih z astmo vplivala na farmakokinetiko flutikazonfuroata in vilanterola.

Izsledki niso pokazali, da bi starost pri preiskovancih s KOPB vplivala na farmakokinetiko flutikazonfuroata, so pa v starosti od 41 do 84 let ugotovili povečanje $AUC_{(0-24)}$ vilanterola za 37 %. Za starejšega bolnika (starost 84 let) z majhno telesno maso (35 kg) je predvideni $AUC_{(0-24)}$ vilanterola 35 % višji od populacijske ocene (bolnik s KOPB, star 60 let in s telesno maso 70 kg), C_{max} pa se ni spremenila. Ni verjetno, da bi bile te razlike klinično pomembne.

Pri starejših preiskovancih z astmo in starejših preiskovancih s KOPB ni priporočenih prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Klinična farmakološka študija flutikazonfuroata/vilanterola je pokazala, da huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne povzroči bistveno večje izpostavljenosti flutikazonfuroatu ali vilanterolu ali izrazitejših kortikosteroidnih ali beta₂-agonističnih sistemskih učinkov v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Učinki hemodialize niso raziskani.

Okvara jeter

Po ponavljajočem se odmerjanju flutikazonfuroata/vilanterola 7 dni se je sistemska izpostavljenost flutikazonfuroatu pri preiskovancih z okvaro jeter (Child-Pugh A, B in C) povečala (do trikrat, merjeno z $AUC_{(0-24)}$) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Povečanje sistemske izpostavljenosti flutikazonfuroatu je bilo pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B; flutikazonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogramov) povezano s povprečno 34 % znižanjem kortizola v serumu v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Na odmerek normalizirana sistemska izpostavljenost flutikazonfuroatu je bila pri preiskovancih z zmerno in hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) podobna.

Po ponavljajočem se odmerjanju flutikazonfuroata/vilanterola 7 dni se sistemska izpostavljenost vilanterolu (C_{max} in AUC) pri preiskovancih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh A, B ali C) ni bistveno povečala.

Pri preiskovancih z blago ali zmerno okvaro jeter (22 mikrogramov vilanterola) ali s hudo okvaro jeter (12,5 mikrogramov vilanterola) v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bilo klinično pomembnih učinkov kombinacije flutikazonfuroata/vilanterola na sistemske beta-adrenergične učinke (srčna frekvenca ali kalij v serumu).

Druge posebne skupine bolnikov

Pri astmi je bila ocenjena $AUC_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za preiskovance iz vzhodne Azije, Japonske in jugovzhodne Azije (12-13 % preiskovancev) v povprečju za 33 do 53 % večja kot pri drugih rasnih skupinah. Vendar ni dokazov, da bi večjo sistemske izpostavljenost pri tej populaciji spremljal večji učinek na 24-urno izločanje kortizola v urinu. V povprečju je predvidena C_{max} vilanterola pri preiskovancih azijskega porekla za 220 do 287 % večja, njegova $AUC_{(0-24)}$ pa primerljiva tisti pri preiskovancih drugih rasnih skupin. Vendar ni dokazov, da bi ta večja C_{max} vilanterola klinično pomembno vplivala na srčno frekvenco.

Pri KOPB je bila ocenjena $AUC_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za preiskovance iz vzhodne Azije, Japonske in jugovzhodne Azije (13-14 % preiskovancev) v povprečju za 23 do 30 % večja kot pri belcih. Vendar ni dokazov, da bi večjo sistemske izpostavljenost pri tej populaciji spremljal večji učinek na 24-urno izločanje kortizola v urinu. Pri preiskovancih s KOPB rasa ni vplivala na ocene farmakokinetičnih parametrov vilanterola.

Spol, telesna masa in ITM

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov III. faze pri 1213 preiskovancih z astmo (712 žensk) in 1255 preiskovancih s KOPB (392 žensk) ni pokazala, da bi spol, telesna masa ali ITM (indeks telesne mase) vplivali na farmakokinetiko flutikazonfuroata.

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov 856 preiskovancev z astmo (500 žensk) in 1091 preiskovancev s KOPB (340 žensk) ni pokazala, da bi spol, telesna masa ali ITM vplivali na farmakokinetiko vilanterola.

Odmerjanja ni treba prilagoditi glede na spol, telesno maso ali ITM.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološki in toksikološki učinki, ki so jih s flutikazonfuroatom ali vilanterolom zabeležili v nekliničnih študijah, so bili takšni, kot tipično spremljajo glukokortikoide ali agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 . Uporaba flutikazonfuroata v kombinaciji z vilanterolom ni povzročila pomembnih novih toksičnih učinkov.

Genotoksičnost in kancerogenost

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat ni bil genotoksičen v standardni skupini študij in ni bil kancerogen v študijah vseživljenjskega vdihavanja pri podganah ali miših pri izpostavljenostih, podobnih kot so izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka.

Vilanterolijev trifenatat

Študije genotoksičnosti kažejo, da vilanterol (v obliki alfa-fenilcinamata) in trifenilacetna kislina nista genotoksična, to kaže, da vilanterol (v obliki trifenatata) za človeka ne pomeni genotoksične nevarnosti.

Skladno z izsledki pri drugih agonistih adrenergičnih receptorjev beta₂ je vilanterolijev trifenatat v študijah vseživljenjskega vdihavanja povzročil proliferacijske učinke v reproduktivnem traktu podganjih in mišjih samic ter v podganji hipofizi. Pri izpostavljenostih, ki so bile pri podganah 1,2-krat, pri miših pa 30-krat tolikšne kot so izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka, niso ugotovili večje incidence tumorjev.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Flutikazonfuroat

Učinki, ki so jih pri podganah zabeležili po inhalacijski uporabi flutikazonfuroata v kombinaciji z vilanterolom, so bili podobni kot s samim flutikazonfuroatom.

Flutikazonfuroat pri podganah in kuncih ni bil teratogen, a je pri podganah upočasnil razvoj, pri kuncih pa je v maternalnih toksičnih odmerkih povzročil splave. Pri podganah ob izpostavljenostih, ki so bile približno 3-krat večje od izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka, ni vplival na razvoj.

Vilanterolijev trifenatat

Vilanterolijev trifenatat pri podganah ni bil teratogen. V inhalacijskih študijah pri podganah je povzročil podobne učinke, kot se pojavljajo z drugimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (palatoshiza, odprte veke, sternebralna fuzija in fleksura/malrotacija udov). Med subkutano uporabo ob izpostavljenostih, 84-krat večjih od izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka, niso ugotovili vplivov.

Niti flutikazonfuroat niti vilanterolijev trifenatat pri podganah nista imela neželenih učinkov na plodnost, prenatalni ali postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odprtju embalaže: 6 tednov.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Če imate zdravilo shranjeno v hladilniku, ga vsaj eno uro pred uporabo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

V predvideni prostor na nalepki inhalatorja vpišite datum, do katerega morate inhalator zavreči. Ta datum morate zapisati takoj, ko inhalator vzamete iz embalaže.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Inhalator Ellipta sestavljajo svetlo sivo ohišje, rumen pokrovček ustnika in števec odmerkov. Nahaja se v embalaži iz laminatne folije, ki vsebuje vrečko s sušilom silikagel. Embalaža je zaprta s pokrovom iz folije.

Inhalator je večdelni pripomoček, izdelan iz polipropilena, polietilena velike gostote, polioksimetilena, polibutilentereftalata, akrilonitril butadienstirena, polikarbonata in nerjavečega jekla.

V notranjosti inhalatorja sta dva laminatna pretisna omota s trakovi iz aluminija, ki zagotavljata skupno 14 ali 30 odmerkov (zaloga za 14 ali 30 dni).

Velikost pakiranja je inhalator s 14 ali 30 odmerki. Pakiranje z več inhalatorji – 3 x 30 odmerkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. maj 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 26. julij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerek, ki zapusti ustnik) 184 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata). To ustreza odmerjenemu odmerku 200 mikrogramov flutikazonfuorata in 25 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsak dostavljen odmerek vsebuje približno 25 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje, odmerjeni.

Bel prašek v svetlo sivem inhalatorju (Ellipta) z rumenim pokrovčkom ustnika in števcem odmerkov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Astma

Zdravilo Revinty Ellipta je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, za katere je primerna uporaba kombiniranega zdravila (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in inhalacijskega kortikosteroida):

- bolniki, ki bolezen nimajo ustrezno urejene ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in inhalacijskih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ "po potrebi";
- bolniki, ki imajo bolezen ustrezno urejeno ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Astma

Bolniki z astmo morajo dobiti tisto jakost zdravila Revinty Ellipta, ki vsebuje odmerek flutikazonfuroata (FF), ustrezen izrazitosti njihove bolezeni. Zdravniki, ki predpisujejo to zdravilo, morajo vedeti, da je pri bolnikih z astmo odmerek 100 mikrogramov flutikazonfuroata (FF) enkrat na dan približno enakovreden odmerku 250 mikrogramov flutikazonpropionata (FP) dvakrat na dan, odmerek 200 mikrogramov FF enkrat na dan pa je približno enakovreden odmerku 500 mikrogramov FP dvakrat na dan.

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več

Za odrasle in mladostnike v starosti 12 let ali več, ki potrebujejo nizek do srednji odmerek inhaliranega kortikosteroida v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂, pride v poštev začetni odmerek ene inhalacije zdravila Revinty Ellipta 92/22 mikrogramov enkrat dnevno. Če bolniki z

zdravilom Revinty Ellipta 92/22 mikrogramov bolezni nimajo ustrezno urejene, pride v poštev zvišanje odmerka na 184/22 mikrogramov; to lahko prinese dodatno izboljšanje urejenosti astme.

Zdravnik mora bolnike redno kontrolirati, da ostane jakost uporabljane kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol optimalna in se spremeni le po nasvetu zdravnika. Odmerek je treba titrirati do najnižjega odmerka, ki učinkovito obvladuje simptome.

Za odrasle bolnike in mladostnike, stare 12 let ali več, ki potrebujejo višji odmerek inhaliranega kortikosteroida v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂, pride v poštev zdravilo Revinty Ellipta 184/22 mikrogramov.

Bolnikom se pljučna funkcija po navadi izboljša v 15 minutah po inhaliranju zdravila Revinty Ellipta. Vendar je treba bolnikom povedati, da je za vzdrževanje nadzora nad simptomi astme potrebna redna vsakodnevna uporaba in da morajo zdravilo uporabljati tudi, ko nimajo simptomov.

Če se simptomi pojavijo v obdobju med odmerki, mora bolnik za takojšnje olajšanje uporabiti inhalirani kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta₂.

Največji priporočeni odmerek zdravila Revinty Ellipta je 184/22 mikrogramov enkrat na dan.

Otroci, mlajši od 12 let

Varnost in učinkovitost zdravila Revinty Ellipta pri otrocih, mlajših od 12 let, za indikacijo astme nista ugotovljeni.

Zdravila Revinty Ellipta se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka v tej populaciji ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Študije pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter so pokazale večjo sistemsko izpostavljenost flutikazonfuroatu (tako C_{max} kot AUC) (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter zahteva previdnost. Bolniki z okvaro jeter imajo lahko večje tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov.

Za bolnike z zmerno ali hudo okvaro jeter je najvišji odmerek 92/22 mikrogramov (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Revinty Ellipta je namenjeno samo za peroralno inhalacijo.

Zdravilo je treba uporabljati vsak dan ob istem času.

Dokončna odločitev o uporabi zvečer ali zjutraj mora biti prepuščena presoji zdravnika.

Po inhalaciji morajo bolniki splakniti usta z vodo, vode ne smejo pogoltniti.

V primeru pozabljenega odmerka je treba naslednji odmerek uporabiti ob običajnem času naslednji dan.

Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba inhalator vsaj eno uro pred uporabo pustiti zunaj, da se ogreje na sobno temperaturo.

Ob prvi uporabi inhalatorja bolniku ni treba preveriti, ali deluje pravilno in mu ga tudi ni treba posebej pripravljati za uporabo. Naj samo upošteva navodila.

Inhalator Ellipta se nahaja v embalaži iz laminatne folije, ki vsebuje vrečko s sušilom za zmanjšanje vlažnosti. Vrečko s sušilom je treba zavreči in se je ne sme odpreti, zaužiti ali vdihniti.

Bolniku je treba naročiti, naj ne odpira embalaže, dokler ni pripravljen na inhalacijo odmerka.

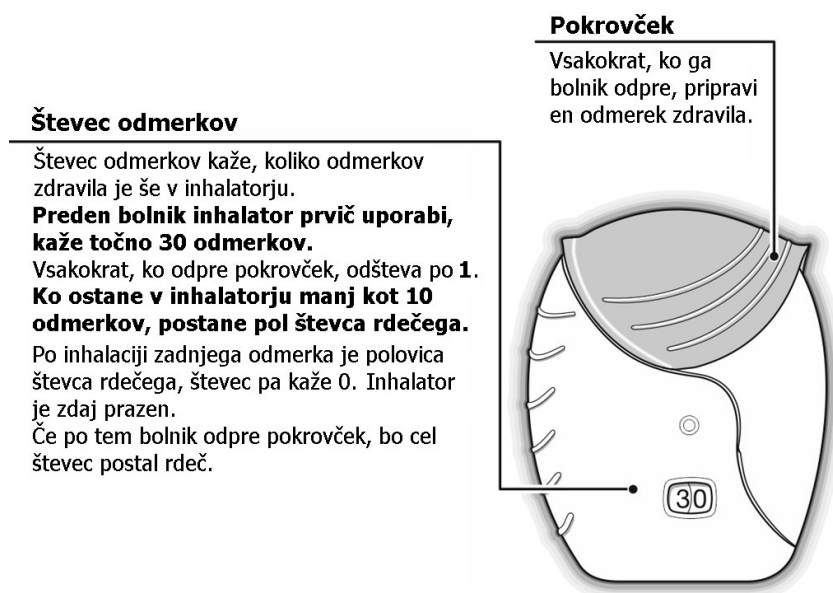
Ko bolnik vzame inhalator iz embalaže, bo le-ta v položaju "zaprto". V predvideni prostor na nalepki inhalatorja naj bolnik vpiše datum "Zavržite do". Datum "Zavržite do" je 6 tednov od datuma odprtja embalaže. Po tem datumu inhalatorja ne sme več uporabljati. Embalažo lahko po prvem odprtju zavrže.

Spodnja navodila za inhalator Ellipta s 30 odmerki (30-dnevna zaloga) veljajo tudi za inhalator Ellipta s 14 odmerki (14-dnevna zaloga).

Navodila za uporabo

1. Pred začetkom uporabe naj bolnik prebere ta navodila

Če se pokrovček inhalatorja odpre in zapre, ne da bi bilo zdravilo vdihnjeno, bo odmerek zdravila izgubljen. Izgubljeni odmerek bo varno shranjen v inhalatorju, vendar ne bo več na voljo za inhalacijo. Pri eni inhalaciji ni mogoče pomotoma uporabiti dodatne količine zdravila ali dvojnega odmerka.

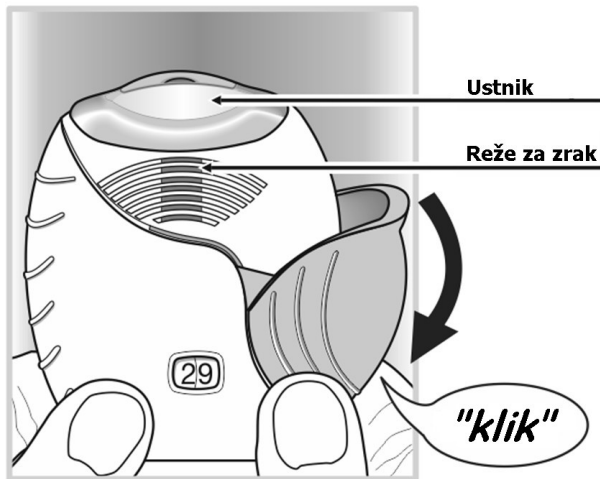


2. Priprava odmerka

Pokrovček naj bolnik odpre šele, ko bo pripravljen na odmerek. Inhalatorja se ne sme stresati.

Pokrovček je treba potisniti navzdol, dokler se ne zasliši "klik". Zdravilo je zdaj pripravljeno za inhaliranje.

Števec odmerkov odšteva po ena. Če se število na števcu odmerkov ne zmanjša, ko se zasliši "klik", inhalator ne bo oddal odmerkain ga je treba nesti nazaj k farmacevtu in se posvetovati z njim.



3. Kako vdihniti zdravilo

Inhalator je treba držati odmaknjen od ust in izdihniti čim bolj globoko, a ne toliko, da bi bilo neprijetno, vendar se ne sme izdihniti v inhalator.

Ustnik je treba čvrsto namestiti med ustnici, nato pa ustnici trdno stisniti okoli njega. Med uporabo se ne sme s prsti prekriti rež za zrak.

- Inhalirati je treba en dolg, enakomeren, globok vdih. Dih je treba zadržati, kolikor največ lahko (vsaj 3 do 4 sekunde).
- Inhalator je treba vzeti iz ust.
- Počasi in previdno je treba izdihniti.



Ustnice se prilegajo na oblikovani del ustnika za inhaliranje.
Ne prekrivajte rež za zrak s prsti.

Zdravila se morda ne bo ne okusilo, ne občutilo, tudi če se inhalator uporablja pravilno.

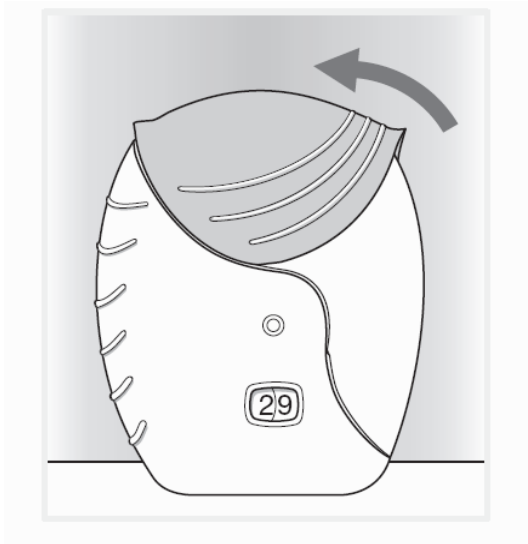
Ustnik inhalatorja se lahko očisti s suho krpico, preden se zapre pokrovček.

4. Bolnik naj zapre inhalator in si splakne usta

Pokrovček je treba navzgor, kolikor daleč gre, da pokrije ustnik.

Po uporabi inhalatorja si je treba usta splakniti z vodo, vode se ne sme pogoltniti.

Tako bo manj verjetno, da se kot neželen učinek pojavi bolečina v ustih ali žrelu.



4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poslabšanje bolezni

Flutikazonfuroat/vilanterol se ne sme uporabljati za zdravljenje simptomov akutne astme ali akutnega poslabšanja KOPB; za to je potreben kratkodelujoč bronhodilatator. Če bolnikova uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev za olajšanje narašča, to kaže na slabšanje urejenosti bolezni in bolnikovo stanje je treba znova oceniti.

Bolniki zdravljenja astme ali KOPB s flutikazonfuroatom/vilanterolom ne smejo končati brez zdravniškega nadzora, ker se lahko simptomi po prenehanju ponovijo.

Med zdravljenjem s flutikazonfuroatom/vilanterolom se lahko pojavijo z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da simptomi astme po uvedbi zdravila Revinty Ellipta niso obvladani ali se poslabšajo, zdravljenje nadaljujejo, a naj se hkrati posvetujejo z zdravnikom.

Paradokсни bronhospazem

Pojavi se lahko paradokсни bronhospazem s takojšnjim pojačanjem piskajočega dihanja po uporabi zdravila. Takšno stanje je treba nemudoma zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Uporabo zdravila Revinty Ellipta je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je potrebno.

Učinki na srce in ožilje

Med uporabo simpatikomimetičnih zdravil, vključno z zdravilom Revinty Ellipta, se lahko pojavijo kardiovaskularni učinki, npr. motnje srčnega ritma, kakršne so supraventrikularna tahikardija in ekstrasistole. S placebom kontrolirana študija pri bolnikih z zmerno KOPB, ki so imeli kardiovaskularno bolezen kdaj v preteklosti ali so imeli večje tveganje za takšno bolezen, ni pokazala, da bi se tveganje za kardiovaskularne dogodke pri prejemnikih kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol povečalo v primerjavi s prejemniki placeba. Vendar je treba pri bolnikih s hudo kardiovaskularno boleznijo ali motnjami srčnega ritma, hipertiroidizmom, nekorrigirano hipokaliemijo ali pri bolnikih, ki so nagnjeni k nizkim vrednostim kalija v serumu, flutikazonfuroat/vilanterol uporabljati previdno.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba uporabiti odmerek 92/22 mikrogramov in bolnike je treba kontrolirati glede sistemskih neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi (glejte poglavje 5.2).

Sistemiški učinki kortikosteroidov

Med uporabo vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, supresija nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom ter, redkeje, različni psihološki ali vedenjski učinki, med njimi psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija ali agresivnost (zlasti pri otrocih).

Flutikazonfuroat/vilanterol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pljučno tuberkulozo in bolnikih s kroničnimi ali nezdravljenimi okužbami.

Motnje vida

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

Hiperglikemija

Opisani so primeri zvišane koncentracije glukoze v krvi pri sladkornih bolnikih; to morate upoštevati, če zdravilo predpišete bolnikom z anamnezo sladkorne bolezni.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

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

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

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

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

Pljučnica pri bolnikih z astmo

Z višjim odmerkom je bila incidenca pljučnice pri bolnikih z astmo pogosta. Incidenca pljučnice je bila številsko večja pri bolnikih z astmo, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogramov, kot pri tistih, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov ali placebo (glejte poglavje 4.8). Dejavnikov tveganja niso ugotovili.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinično pomembna medsebojna delovanja z zdravili zaradi flutikazonfuroata/vilanterola v kliničnih odmerkih niso verjetna, ker je koncentracija v plazmi po inhaliranju nizka.

Medsebojno delovanje z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko oslabijo ali antagonizirajo učinek agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂. Sočasni uporabi z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta₂ (tako neselektivnih kot selektivnih) se je treba izogibati, razen če ostajajo nujni razlogi za njihovo uporabo.

Medsebojno delovanje z zaviralci CYP3A4

Flutikazonfuroat in vilanterol se oba hitro očistita z obsežno presnovo prvega prehoda z jetrnim encimom CYP3A4.

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir, zdravila, ki vsebujejo kobicistat), ker obstaja možnost večje sistemske izpostavljenosti flutikazonfuroatu in vilanterolu. Sočasni uporabi se je treba izogniti, razen če korist odtehta povečano tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Pri zdravih preiskovancih so izvedli študijo medsebojnega delovanja ponavljajočih se odmerkov kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol (184/22 mikrogramov) in močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola (400 mg). Sočasna uporaba je povečala povprečno AUC₍₀₋₂₄₎ flutikazonfuroata za 36 % in njegovo C_{max} za 33 %. Povečanje izpostavljenosti flutikazonfuroatu je spremljalo 27 % zmanjšanje utežene povprečne koncentracije kortizola v obdobju 0-24 ur. Sočasna uporaba je povečala povprečno AUC_(0-t) vilanterola za 65 % in njegovo C_{max} za 22 %. Večje izpostavljenosti vilanterolu ni spremljalo povečanje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂ povezanih sistemskih učinkov na srčno frekvenco, raven kalija v krvi ali interval QTcF.

Medsebojno delovanje z zaviralci P-glikoproteina

Flutikazonfuroat in vilanterol sta oba substrata P-glikoproteina (P-gp). Klinična farmakološka študija s sočasno uporabo vilanterola in verapamila, ki je močan zaviralec P-gp in zmeren zaviralec CYP3A4, pri zdravih preiskovancih ni pokazala pomembnega vpliva na farmakokinetiko vilanterola. Kliničnih farmakoloških študij s specifičnim zaviralcem P-gp in flutikazonfuroatom niso izvedli.

Simpatikomimetična zdravila

Sočasna uporaba drugih simpatikomimetičnih zdravil (samih ali kot sestavin kombiniranega zdravljenja) lahko stopnjuje neželene učinke flutikazonfuroata/vilanterola. Zdravila Revinty Ellipta se ne sme uporabljati skupaj z drugimi dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ ali z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri izpostavljenostih, ki niso klinično pomembne (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi flutikazonfuroata in vilanterolijevega trifrenatata pri nosečnicah je malo ali jih ni.

Uporaba flutikazonfuroata/vilanterola pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod.

Dojenje

Podatkov o izločanju flutikazonfuroata oziroma vilanterolijevega trifenatata in/ali njunih presnovkov v materinem mleku pri človeku ni dovolj. Se pa v materinem mleku pri človeku pojavijo drugi kortikosteroidi in agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s flutikazonfuroat/vilanterolom, upošteva je koristi dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni. Študije na živalih niso pokazale, da bi flutikazonfuroat/vilanterol vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Flutikazonfuroat in vilanterol nimata vpliva ali imata zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Za ugotavljanje pogostnosti neželenih učinkov, povezanih s flutikazonfuroatom/vilanterolom, so bili uporabljeni podatki velikih kliničnih preskušanj pri astmi in KOPB. V programu kliničnega razvoja pri astmi je bilo v integrirano oceno neželenih učinkov vključenih skupno 7.034 bolnikov. V programu kliničnega razvoja pri KOPB je bilo v integrirano oceno neželenih učinkov vključenih skupno 6.237 preiskovancev.

Najpogosteje zabeležena neželena učinka flutikazonfuroata in vilanterola sta bila glavobol in nazofaringitis. Z izjemo pljučnice in zlomov je bil varnostni profil pri bolnikih z astmo in KOPB podoben. Med kliničnimi študijami so pljučnico in zlome pogosteje zabeležili pri bolnikih s KOPB.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinek/učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica* okužba zgornjih dihal bronhitis gripa kandidoza ust in žrela	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	občasni
Psihiatrične motnje	anksioznost	redki
Bolezni živčevja	glavobol tremor	zelo pogosti redki
Očesne bolezni	zamegljen vid	občasni
Srčne bolezni	ekstrasistole palpitacije tahikardija	občasni redki redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis orofaringealna bolečina sinuzitis faringitis rinitis kašelj disfonija paradokсни bronhospazem	zelo pogosti pogosti redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija bolečine v hrbtu zlomi** mišični krči	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti

*, ** Glejte spodaj "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

*Pljučnica (glejte poglavje 4.4)

V integrirani analizi dveh repliciranih enoletnih študij pri zmerni do hudi KOPB (povprečni predvideni FEV₁ po bronhodilatatorju ob presejanju 45 %, standardni odklon 13 %) s poslabšanjem v predhodnem letu (n = 3255) je bilo število pljučnic na 1000 bolnik-let v skupini s FF/VI 184/22 mikrogramov 97,9, v skupini s FF/VI 92/22 mikrogramov 85,7 in v skupini z VI 22 mikrogramov 42,3. Za hudo pljučnico je bilo ustrezno število pljučnic na 1000 bolnik-let 33,6, 35,5 in 7,6, za resno pljučnico pa je bilo ustrezno število pljučnic na 1000 bolnik-let 35,1 s FF/VI 184/22 mikrogramov, 42,9 s FF/VI 92/22 mikrogramov in 12,1 z VI 22 mikrogramov. In navsezadnje, glede na izpostavljenost korigirano število pljučnic s smrtnim izidom je bilo 8,8 s FF/VI 184/22 mikrogramov, 1,5 s FF/VI 92/22 mikrogramov in 0 z VI 22 mikrogramov.

V študiji, kontrolirani s placebom (SUMMIT), pri bolnikih z zmerno KOPB (povprečni odstotek predvidenega FEV₁ po bronhodilatatorju ob presejanju 60 %, standardni odklon 6 %), ki so imeli kardiovaskularno bolezen kdaj v preteklosti ali so imeli večje tveganje za takšno bolezen, je bila pojavnost pljučnice s FF/VI, FF, VI in placebom: neželeni učinki (6 %, 5 %, 4 %, 5 %), resni neželeni učinki (3 %, 4 %, 3 %, 3 %), presojene smrti zaradi pljučnice med zdravljenjem (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); za izpostavljenost prilagojeni deleži (na 1000 bolnik-let zdravljenja) so bili: neželeni učinki (39,5, 42,4, 27,7, 38,4), resni neželeni učinki (22,4, 25,1, 16,4, 22,2), presojene smrti zaradi pljučnice med zdravljenjem (1,8, 1,5, 0,9, 1,4) v tem zaporedju.

V integrirani analizi 11 študij pri astmi (7.034 bolnikov) je bila incidenca pljučnice na 1000 bolnik-let v skupini s FF/VI 184/22 mikrogramov 18,4, s FF/VI 92/22 mikrogramov 9,6 in s placebom 8,0.

****Zlomi**

V dveh repliciranih 12-mesečnih študijah pri skupno 3.255 bolnikih s KOPB je bila celotna incidenca zlomov kosti majhna v vseh terapevtskih skupinah, a je bila večja v vseh skupinah z zdravilom Revinty Ellipta (2 %) kot v skupini s 22 mikrogrami vilanterola (< 1 %). Čeprav je bilo v skupinah z zdravilom Revinty Ellipta več zlomov kot v skupini z 22 mikrogrami vilanterola, so se zlomi, ki so tipično povezani z uporabo kortikosteroidov (npr. spinalna kompresija/torakolumbalni zlomi vretenc, zlomi kolka in acetabula), tako v krakih z zdravilom Revinty Ellipta kot z vilanterolom pojavili pri < 1 %.

V študiji SUMMIT je bila pojavnost vseh zlomov s FF/VI, FF, VI in placebom v vseh skupinah 2 %; zlomov, ki so pogosto povezani z uporabo ICS, je bilo v vsaki od skupin manj kot 1 %. Za izpostavljenost prilagojeni deleži (na 1000 let zdravljenja) so bili za vse zlome 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 (v tem zaporedju) in za zlome, pogosto povezane z uporabo ICS 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 (v tem zaporedju).

V integrirani analizi 11 študij pri astmi (7.034 bolnikov) je bila incidenca zlomov < 1 % in so bili po navadi povezani s poškodbo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Preveliko odmerjanje flutikazonfuroata/vilanterola lahko povzroči znake in simptome, ki so posledica delovanja vsake od obeh sestavin, vključno z znaki in simptomi prevelikega odmerjanja drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ in skladnih z znanimi učinki inhaliranih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje flutikazonfuroata/vilanterola ni. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti podporno in ga ustrezno nadzorovati, kot je potrebno.

Kardioselektivna blokada beta pride v poštev le pri zelo izrazitih učinkih prevelikega odmerjanja vilanterola, ki so klinično zaskrbljujoči in se ne odzivajo na podporne ukrepe. Kardioselektivne blokatorje adrenergičnih receptorjev beta je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi bronhospazem.

Nadaljnje ukrepanje mora potekati, kot je klinično indicirano ali kot priporoča nacionalni Center za zastrupitve, kjer je ta na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni; adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antiholinergikov, oznaka ATC: R03AK10.

Mehanizem delovanja

Flutikazonfuroat in vilanterol predstavljata dve skupini zdravil (sintetičen kortikosteroid in selektiven, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta₂).

Farmakodinamični učinki

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat je sintetičen trifluoriran kortikosteroid z močnim protivnetnim delovanjem. Natančen mehanizem, po katerem flutikazonfuroat vpliva na simptome astme in KOPB, ni znan. Dokazano je, da imajo kortikosteroidi širok spekter vplivov na več vrst celic (npr. na eozinofilce, makrofage, limfocite) in mediatorjev (npr. na citokine in kemokine, ki sodelujejo pri vnetju).

Vilanterolijev trifenatat

Vilanterolijev trifenatat je selektiven, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta₂ (LABA – *long-acting, beta2-adrenergic agonist*).

Farmakološke učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂, vključno z vilanterolijevim trifenatom, je mogoče vsaj deloma pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze, tj. encima, ki katalizira pretvorbo adenzin trifosfata (ATP) v ciklični 3', 5'-adenozin monofosfat (ciklični AMP). Zvišanje ravni cikličnega AMP povzroči sprostitve bronhialnih gladkih mišic in zavre sproščanje mediatorjev takojšnje preobčutljivosti iz celic, predvsem iz mastocitov.

Med kortikosteroidi in LABA prihaja do molekularnih medsebojnih delovanj, pri čemer steroidi aktivirajo gen za beta₂-receptor ter povečajo število in občutljivost receptorjev, LABA pa pripravijo glukokortikoidne receptorje na aktiviranje s steroidi in povečajo celično jedro translokacijo. Ti sinergistični učinki se izražajo z močnejšim protivnetnim delovanjem, ki je bilo *in vitro* in *in vivo* dokazano pri celi vrsti vnetnih celic, pomembnih tako za patofiziologijo astme kot KOPB. V mononuklearnih celicah iz periferne krvi bolnikov s KOPB je bil protivnetni učinek ob koncentracijah, doseženih s kliničnimi odmerki, večji v prisotnosti kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol kot samega flutikazonfuroata. Izrazitejši protivnetni učinek LABA je bil podoben, kot je dosežen z drugimi kombinacijami ICS/LABA.

Klinična učinkovitost in varnost

Astma

Varnost in učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola pri odraslih in mladostnikih s perzistentno astmo so ocenili v treh randomiziranih, dvojno slepih študijah III. faze (HZA106827, HZA106829 in HZA106837), ki so trajale različno dolgo. Vsi preiskovanci so vsaj 12 tednov pred 1. obiskom uporabljali inhalirani kortikosteroid (ICS) z LABA ali brez njega. V študiji HZA106837 so imeli vsi bolniki vsaj eno poslabšanje, ki je zahtevalo zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi v letu pred 1. obiskom. Študija HZA106827 je trajala 12 tednov in je ocenila učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov [n = 201] in 92 mikrogramov FF [n = 205] v primerjavi s placebom [n = 203], vseh uporabljenih enkrat na dan. Študija HZA106829 je trajala 24 tednov in je ocenila učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola 184/22 mikrogramov [n = 197] in 184 mikrogramov FF [n = 194], obeh uporabljenih enkrat na dan, v primerjavi s FP 500 mikrogramov dvakrat na dan [n = 195].

V študijah HZA106827/HZA106829 sta bila soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sprememba najnižjega FEV₁ na ambulantnem obisku (pred bronhodilatatorjem in pred odmerkom) ob koncu zdravljenja v primerjavi z izhodiščem pri vseh bolnikih ter uteženega zaporednega povprečnega FEV₁ v 0-24 urah po odmerku, izračunanega pri podskupini preiskovancev ob koncu zdravljenja. Sprememba odstotka 24-urnih obdobj brez rešilnega zdravila med zdravljenjem je bila sekundarni opazovani dogodek, za ugotavljanje katerega je bila določena moč. Rezultati primarnega in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov v teh študijah so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1. Rezultati primarnega in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov v HZA106827 in HZA106829

Št. študije	HZA106829		HZA106827	
Terapevtski odmerek FF/VI* (mikrogrami)	FF/VI 184/22 1-krat/dan v prim. s FF 184 1-krat/dan	FF/VI 184/22 1-krat/dan v prim. s FP 500 2-krat/dan	FF/VI 92/22 1-krat/dan v prim. s FF 92 1-krat/dan	FF/VI 92/22 1-krat/dan v prim. s placebom 1-krat/dan
Sprememba najnižjega FEV₁ od izhodišča, prenos zadnjega opažanja (LOCF – last observation carried forward)				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	193 ml p < 0,001 (108, 277)	210 ml p < 0,001 (127, 294)	36 ml p = 0,405 (-48, 120)	172 ml p < 0,001 (87, 258)
Uteženi povprečni zaporedni FEV₁ v 0-24 urah po odmerku				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	136 ml p = 0,048 (1, 270)	206 ml p = 0,003 (73, 339)	116 ml p = 0,06 (-5, 236)	302 ml p < 0,001 (178, 426)
Sprememba odstotka 24-urnih obdobj brez rešilnega zdravila glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	11,7 % p < 0,001 (4,9, 18,4)	6,3 % p = 0,067 (-0,4, 13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3, 16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0, 25,6)
Sprememba odstotka 24-urnih obdobj brez simptomov glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	8,4 % p = 0,010 (2,0, 14,8)	4,9 % p = 0,137 (-1,6, 11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2, 18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0, 23,9)
Sprememba največjega ekspiratornega pretoka v dopoldanskem času glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj Vrednost p (95 % IZ)	33,5 l/min p < 0,001 (25,3, 41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8, 41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9, 21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5, 40,0)
Sprememba največjega ekspiratornega pretoka v popoldanskem času glede na izhodišče				
Razlika zdravljenj	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min

Vrednost p (95 % IZ)	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 = flutikazonfuroat/vilanterol

V HZA106837 je bilo trajanje zdravljenja spremenljivo (od najmanj 24 tednov do največ 76 tednov; večina bolnikov je bila zdravljenih vsaj 52 tednov). Bolniki v HZA106837 so bili randomizirani na prejetje bodisi flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov [n = 1009] bodisi FF 92 mikrogramov [n = 1010]; oba sta bila uporabljena enkrat na dan. V študiji HZA106837 je bil primarni opazovani dogodek čas do prvega hudega poslabšanja astme. Hudo poslabšanje astme je bilo opredeljeno kot poslabšanje astme, ki je zahtevalo vsaj 3-dnevno uporabo sistemskih kortikosteroidov ali sprejem v bolnišnico ali obisk na oddelku za nujno medicinsko pomoč zaradi astme, ki je zahtevala sistemske kortikosteroide. Kot sekundarni opazovani dogodek je bila ocenjena tudi korigirana povprečna sprememba najnižjega FEV₁ glede na izhodišče.

V HZA106837 se je tveganje za hudo poslabšanje astme pri prejemnikih flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov zmanjšalo za 20 % v primerjavi z 92 mikrogrami samega FF (razmerje ogroženosti 0,795, p = 0,036, 95 % IZ: 0,642, 0,985). Delež hudih poslabšanj astme na bolnika na leto je bil v skupini z 92 mikrogrami FF 0,19 (približno 1 na 5 let) in v skupini z flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov 0,14 (približno 1 na 7 let). Razmerje deležev poslabšanj z flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov in s FF 92 mikrogramov je bilo 0,755 (95 % IZ 0,603, 0,945). To pomeni 25 % zmanjšanje deleža hudih poslabšanj astme pri preiskovancih, zdravljenih z flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov, v primerjavi s prejemniki FF 92 mikrogramov (p = 0,014). 24-urni brohodilatacijski učinek flutikazonfuroata/vilanterola se je med enoletnim obdobjem zdravljenja ohranil in ugotovili niso nobenih znakov zmanjšanja učinkovitosti (tj. nobene tahifilaksije). Flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov je v primerjavi z 92 mikrogrami FF dosledno dosegal izboljšanje najnižjega FEV₁ za 83 do 95 ml 12., 36. in 52. teden ter na končni točki študije (p < 0,001 95 % IZ od 52 do 126 ml na končni točki). 44 % bolnikov v skupini s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov je imelo na koncu zdravljenja dobro urejeno bolezen (ACQ7 ≤ 0,75); v skupini z 92 mikrogrami FF je bilo takšnih 36 % (p < 0,001, 95 % IZ od 1,23 do 1,82).

Študije v primerjavi s kombinacijami salmeterola/flutikazonpropionata

V 24-tedenski študiji (HZA113091) pri odraslih in mladostnikih z neurejeno astmo so izboljšanje pljučne funkcije glede na izhodišče dosegli tako s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov enkrat na dan zvečer kot s kombinacijo salmeterola/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan. Korigirano povprečno terapevtsko povečanje uteženega povprečja FEV₁ glede na izhodišče za 341 ml (flutikazonfuroat/vilanterol) in 377 ml (salmeterol/FP) kaže celotno izboljšanje pljučne funkcije v 24 urah z obema načinoma zdravljenja. Korigirana povprečna razlika med zdravljenjema 37 ml med skupinama ni bila statistično značilna (p = 0,162). Kar zadeva najnižji FEV₁, so preiskovanci v skupini s flutikazonfuroatom/vilanterolom dosegli povprečno spremembo (po metodi NK) glede na izhodišče 281 ml in v skupini s salmeterolom/FP spremembo 300 ml (razlika v korigiranem povprečju 19 ml (95 % IZ: -0,073, 0,034) ni bila statistično značilna (p = 0,485)).

Randomizirano, dvojno slepo 24-tedensko študijo vzporednih skupin (201378) so izvedli za ugotavljanje neinferiornosti (z uporabo meje -100 mL za najnižji FEV₁) kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov enkrat na dan v primerjavi s kombinacijo salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan pri odraslih in mladostnikih, ki so imeli astmo dobro urejeno po 4 tednih zdravljenja (po shemi odprtega načrta zdravljenja) s kombinacijo salmeterol/FP 50/250 mikrogramov dvakrat na dan (N = 1504). Preiskovanci, randomizirani na kombinacijo FF/VI enkrat na dan, so ohranili pljučno funkcijo primerljivo preiskovancem, randomiziranim na kombinacijo salmeterol/FP dvakrat na dan [razlika v najnižjem FEV₁ +19 mL (95 % IZ: -11, 49)].

Primerjalnih študij s salmeterolom/FP ali drugimi kombinacijami ICS/LABA za ustrezno primerjavo vpliva na poslabšanje astme niso izvedli.

Monoterapija s flutikazonfuroatom

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija (FFA112059) je ocenila varnost in učinkovitost 92 mikrogramov FF enkrat na dan [n = 114] in 250 mikrogramov FP dvakrat na dan [n = 114] v primerjavi s placebom [n = 115] pri odraslih in mladostnikih s persistentno astmo. Vsi preiskovanci so morali prejemati stabilen odmerek inhaliranega kortikosteroida vsaj 4 tedne pred 1. obiskom (presejalni obisk) in uporaba LABA ni bila dovoljena v 4-tedenskem obdobju po 1. obisku. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba najnižjega FEV₁ glede na izhodišče na kliničnem obisku (pred bronhodilatatorjem in pred odmerkom) do konca obdobja zdravljenja. Sprememba odstotka 24-urnih obdobj brez rešilnega zdravila med 24-tedenskim zdravljenjem glede na izhodišče je bil sekundarni opazovani dogodek, za ugotavljanje katerega je bila določena moč. Po 24 tednih je FF povečal najnižji FEV₁ za 146 ml (95 % IZ od 36 do 257 ml, p = 0,009) in FP za 145 ml (95 % IZ od 33 do 257 ml, p = 0,011) v primerjavi s placebom. Oba, FF in FP, sta povečala odstotek 24-urnih obdobj brez rešilnega zdravila, in sicer FF za 14,8 % (95 % IZ od 6,9 do 22,7, p < 0,001) in FP za 17,9 % (95 % IZ od 10,0 do 25,7, p < 0,001) v primerjavi s placebom.

Študija provokacije z alergenom

Bronhoprotektivni vpliv flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrogramov na zgodnji in pozni astmatični odziv na inhalirani alergen so ocenili v štirismerni navzkrižni, s placebom kontrolirani študiji ponavljajočih se odmerkov (HZA113126) pri bolnikih z blago astmo. Bolnike so randomizirali na prejetanje 92/22 mikrogramov flutikazonfuroata/vilanterola, 92 mikrogramov FF, 22 mikrogramov vilanterola ali placeba enkrat na dan za 21 dni; temu je sledila provokacija z alergenom 1 uro po zadnjem odmerku. Alergeni so bili pršica iz hišnega prahu, mačji prhljaj ali brezin pelod; alergen so izbrali na podlagi individualnih presejalnih testov. Zaporedne meritve FEV₁ so primerjali z vrednostmi pred provokacijo z alergenom, dobljene po inhaliranju fiziološke raztopine (izhodišče). V celoti so največje učinke na zgodnji astmatični odziv zabeležili s flutikazonfuroatom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v primerjavi z 92 mikrogrami FF ali 22 mikrogrami vilanterola, uporabljenih samih. Tako flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov kot 92 mikrogramov FF sta v primerjavi s samim vilanterolom praktično odpravila pozni astmatični odziv. Flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogramov je prinesel bistveno večjo zaščito pred bronhialno hiperreaktivnostjo, povzročeno z alergeni, kot monoterapiji s FF oziroma vilanterolom, ocenjeno 22. dan z metaholinskim testom.

Študija bronhoprotektivnega učinka in učinka na hipotalamo-hipofizo-suprarenalno (HHS) os

Bronhoprotektivni učinek in učinek na HHS os flutikazonfuroata (FF) v primerjavi s flutikazonpropionatom (FP) ali budezonidom (BUD) so ocenili v navzkrižni, s placebom kontrolirani študiji naraščajočih ponavljajočih se odmerkov (203162) pri 54 odraslih z anamnezo astme, katere značilnosti sta bili prekomerna odzivnost dihalnih poti in FEV₁ ≥ 65 % predvidenega. Bolnike so randomizirali v eno ali dve terapevtski obdobji, ki sta obsegali pet 7-dnevni faz povečevanja odmerka FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramov/dan), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 mikrogramov/dan), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 mikrogramov/dan) ali placeba. Po vsaki fazi povečevanja odmerka so ocenili bronhoprotektivni učinek na podlagi prekomerne odzivnosti dihalnih poti na provokacijo z adenozin-5'-monofosfatom (AMP) (provokacijska koncentracija, ki je povzročila ≥ 20-odstotno zmanjšanje FEV₁ [AMP PC20]) ter 24-urno uteženo povprečno vrednost kortizola v plazmi.

Znotraj razpona terapevtskih odmerkov, odobrenih za astmo, so bile vrednosti AMP PC20 (mg/ml) in supresija kortizola (%) s FF (od 100 do 200 mikrogramov/dan) od 81 do 116 mg/ml in od 7 % do 14 %; s FP (od 200 do 2.000 mikrogramov/dan) od 20 do 76 mg/ml in od 7 % do 50 %; ter z BUD (od 400 do 1.600 mikrogramov/dan) od 24 do 54 mg/ml in od 13 % do 44 %.

Pediatrična populacija

Astma

Učinkovitost in varnost flutikazonfuroata (FF)/vilanterola (VI), uporabljenega enkrat na dan, v primerjavi s FF, uporabljenim enkrat na dan, pri zdravljenju astme pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 11 let, so ocenili v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem kliničnem preskušanju s trajanjem 24 tednov in obdobjem spremljanja 1 teden (HZA107116), ki je vključevala 673 bolnikov z nenadzorovano astmo, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide.

Vsi preiskovanci so imeli vsaj 4 tedne pred 1. obiskom stabilno zdravljenje astme [inhalator s kratkodelujočim agonistom beta receptorjev ali kratkodelujočim antagonistom muskarinskih receptorjev in inhalacijskim kortikosteroidom (ICS)]. Bolniki so bili simptomatski (t.j. so ostali nenadzorovani) z obstoječim zdravljenjem astme.

Preiskovanci so bili zdravljeni s flutikazonfuroatom/vilanterolom 46/22 mikrogramov (337 bolnikov) ali flutikazonfuroatom 46 mikrogramov (336 bolnikov). Pri dveh bolnikih, po enem v vsaki skupini, ni bilo mogoče oceniti učinkovitosti.

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba od izhodišča, povprečno v obdobju zdravljenja od 1. do 12. tedna, v jutranjem najvišjem ekspiratornem pretoku (PEF) pred odmerkom (t.j. najnižji odmerek), dnevno zajeta v elektronskem bolnikovem dnevniku (razlika med kombinacijo FF/VI in FF). Sprememba od izhodišča v odstotku 24-urnih obdobj brez olajšanja v obdobju od 1. do 12. tedna zdravljenja je bila prevladujoča sekundarna opazovana točka za populacijo od 5 do 11 let. Med FF/VI 46/22 mikrogramov in FF 46 mikrogramov ni bilo razlik v učinkovitosti (preglednica 2). Med to študijo niso bili ugotovljeni nobeni novi varnostni pomisleki.

Preglednica 2: Rezultati primarnih in prevladujočih sekundarnih opazovanih dogodkov v HZA107116

Tedni od 1 do 12	Flutikazonfuroat//Vilanterol * n=336	Flutikazonfuroat* n=335
Primarni opazovani dogodek		
Sprememba od izhodišča v AM PEF (L/min)		
Srednja sprememba NK (SS)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Razlika v zdravljenju (FF/VI proti FF) (95% IZ), p-vrednost	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Prevladujoči sekundarni opazovani dogodek		
Sprememba glede na izhodišče v odstotku 24-urnih obdobj brez olajšanja		
Srednja sprememba NK (SS)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Razlika v zdravljenju (FF/VI proti FF) (95% IZ), p-vrednost	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Bolniki so prejeli FF/VI 46/22 mikrogramov enkrat dnevno proti FF 46 mikrogramov enkrat dnevno

NK = najmanjši kvadrati, SN = standardna napaka, IZ = interval zaupanja, n = število udeležencev v analizi (Vsi ITT: 337 za FF/VI in 336 za FF)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost za flutikazonfuroat in vilanterol v obliki inhaliranega flutikazonfuroata/vilanterola je bila v povprečju 15,2 % (za prvega) in 27,3 % (za drugega). Peroralna biološka uporabnost obeh učinkovin je bila majhna (v povprečju flutikazonfuroat 1,26 % in vilanterol < 2 %). Glede na majhno peroralno biološko uporabnost je sistemska izpostavljenost flutikazonfuroatu in vilanterolu po inhaliranju v prvi vrsti posledica absorpcije inhaliranega dela odmerka, ki pride v pljuča.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se flutikazonfuroat in vilanterol obširno porazdelita; povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je za flutikazonfuroat 661 l in za vilanterol 165 l.

Tako flutikazonfuroat kot vilanterol imata nizko povezanost z eritrociti. Vezava na plazemske beljakovine v človeški plazmi *in vitro* je bila visoka: flutikazonfuroata v povprečju > 99,6 % in vilanterola v povprečju 93,9 %. Vezava na plazemske beljakovine *in vitro* se pri preiskovancih z okvaro ledvic ali jeter ni zmanjšala. Flutikazonfuroat in vilanterol sta substrata P-glikoproteina (P-gp), vendar ni verjetno, da bi sočasna uporaba flutikazonfuroata/vilanterola z zaviralci P-gp spremenila sistemsko izpostavljenost flutikazonfuroata ali vilanterola, ker se obe molekuli dobro absorbirata.

Biotransformacija

Na podlagi podatkov *in vitro* poteka pri človeku glavna pot presnove obeh, flutikazonfuroata in vilanterola, predvsem preko CYP3A4.

Flutikazonfuroat se presnovi predvsem s hidrolizo S-fluorometilkarbotioatne skupine v presnovke, ki imajo bistveno manjše kortikosteroidno delovanje. Vilanterol se presnovi predvsem z O-dealkilacijo v celo vrsto presnovkov, ki imajo bistveno manjše β_1 in β_2 agonistično delovanje.

Izločanje

Po peroralni uporabi se flutikazonfuroat pri človeku odstrani predvsem s presnovo; presnovki se izločijo skoraj samo v blatu in < 1 % najdenega radioaktivnega odmerka se je izločil v urinu.

V študiji radioaktivno označenega, peroralno uporabljenega zdravila pri človeku se je vilanterol odstranil predvsem s presnovo, ki ji je sledilo izločanje presnovkov: približno 70 % radioaktivnega odmerka v urinu in približno 30 % v blatu. Navidezni plazemski eliminacijski razpolovni čas vilanterola po enkratni inhalacijski uporabi kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol je bil v povprečju 2,5 ure. Efektivni razpolovni čas za kopičenje vilanterola, določen z inhalacijsko uporabo ponavljajočih se odmerkov 25 mikrogramov vilanterola, je pri osebah z astmo 16,0 ur in pri osebah s KOPB 21,3 ure.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih (starih 12 let ali več) ni priporočenih prilagoditev odmerka.

Farmakokinetiko, varnost in učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola so proučevali pri otrocih, starih od 5 do 11 let, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika, varnost in učinkovitost flutikazonfuroata/vilanterola pri otrocih, mlajših od 5 let, še niso ugotovljene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši ljudje

Vplive starosti na farmakokinetiko flutikazonfuroata in vilanterola so preučili v študijah III. faze pri KOPB in astmi. Izsledki niso pokazali, da bi starost (od 12 do 84 let) pri preiskovancih z astmo vplivala na farmakokinetiko flutikazonfuroata in vilanterola.

Pri starejših preiskovancih z astmo in starejših preiskovancih s KOPB ni priporočenih prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Klinična farmakološka študija flutikazonfuroata/vilanterola je pokazala, da huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne povzroči bistveno večje izpostavljenosti flutikazonfuroatu ali vilanterolu ali izrazitejših kortikosteroidnih ali beta₂-agonističnih sistemskih učinkov v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Učinki hemodialize niso raziskani.

Okvara jeter

Po ponavljajočem se odmerjanju flutikazonfuroata/vilanterola 7 dni se je sistemska izpostavljenost flutikazonfuroatu pri preiskovancih z okvaro jeter (Child-Pugh A, B in C) povečala (do trikrat, merjeno z $AUC_{(0-24)}$) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Povečanje sistemske izpostavljenosti flutikazonfuroatu je bilo pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B; flutikazonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogramov) povezano s povprečno 34 % znižanjem kortizola v serumu v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Na odmerek normalizirana sistemska izpostavljenost flutikazonfuroatu je bila pri preiskovancih z zmerno in hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) podobna.

Po ponavljajočem se odmerjanju flutikazonfuroata/vilanterola 7 dni se sistemska izpostavljenost vilanterolu (C_{max} in AUC) pri preiskovancih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh A, B ali C) ni bistveno povečala.

Pri preiskovancih z blago ali zmerno okvaro jeter (22 mikrogramov vilanterola) ali s hudo okvaro jeter (12,5 mikrogramov vilanterola) v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bilo klinično pomembnih učinkov kombinacije flutikazonfuroata/vilanterola na sistemske beta-adrenergične učinke (srčna frekvenca ali kalij v serumu).

Druge posebne skupine bolnikov

Pri astmi je bila ocenjena $AUC_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za preiskovance iz vzhodne Azije, Japonske in jugovzhodne Azije (12-13 % preiskovancev) v povprečju za 33 do 53 % večja kot pri drugih rasnih skupinah. Vendar ni dokazov, da bi večjo sistemske izpostavljenosti pri tej populaciji spremljal večji učinek na 24-urno izločanje kortizola v urinu. V povprečju je predvidena C_{max} vilanterola pri preiskovancih azijskega porekla za 220 do 287 % večja, njegova $AUC_{(0-24)}$ pa primerljiva tisti pri preiskovancih drugih rasnih skupin. Vendar ni dokazov, da bi ta večja C_{max} vilanterola klinično pomembno vplivala na srčno frekvenco.

Spol, telesna masa in ITM

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov III. faze pri 1213 preiskovancih z astmo (712 žensk) in 1255 preiskovancih s KOPB (392 žensk) ni pokazala, da bi spol, telesna masa ali ITM (indeks telesne mase) vplivali na farmakokinetiko flutikazonfuroata.

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov 856 preiskovancev z astmo (500 žensk) in 1091 preiskovancev s KOPB (340 žensk) ni pokazala, da bi spol, telesna masa ali ITM vplivali na farmakokinetiko vilanterola.

Odmerjanja ni treba prilagoditi glede na spol, telesno maso ali ITM.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološki in toksikološki učinki, ki so jih s flutikazonfuroatom ali vilanterolom zabeležili v nekliničnih študijah, so bili takšni, kot tipično spremljajo glukokortikoide ali agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂. Uporaba flutikazonfuroata v kombinaciji z vilanterolom ni povzročila pomembnih novih toksičnih učinkov.

Genotoksičnost in kancerogenost

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat ni bil genotoksičen v standardni skupini študij in ni bil kancerogen v študijah vseživljenjskega vdihavanja pri podganah ali miših pri izpostavljenostih, podobnih kot so izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka.

Vilanterolijev trifenatat

Študije genotoksičnosti kažejo, da vilanterol (v obliki alfa-fenilcinamata) in trifenilacetna kislina nista genotoksična, to kaže, da vilanterol (v obliki trifenatata) za človeka ne pomeni genotoksične nevarnosti.

Skladno z izsledki pri drugih agonistih adrenergičnih receptorjev beta₂ je vilanterolijev trifenat v študijah vseživljenjskega vdihavanja povzročil proliferacijske učinke v reproduktivnem traktu podganjih in mišjih samic ter v podganji hipofizi. Pri izpostavljenostih, ki so bile pri podganah 1,2-krat, pri miših pa 30-krat tolikšne kot so izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka, niso ugotovili večje incidence tumorjev.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Flutikazonfuroat

Učinki, ki so jih pri podganah zabeležili po inhalacijski uporabi flutikazonfuroata v kombinaciji z vilanterolom, so bili podobni kot s samim flutikazonfuroatom.

Flutikazonfuroat pri podganah in kuncih ni bil teratogen, a je pri podganah upočasnil razvoj, pri kuncih pa je v maternalnih toksičnih odmerkih povzročil splave. Pri podganah ob izpostavljenostih, ki so bile približno 3-krat večje od izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka, ni vplival na razvoj.

Vilanterolijev trifenat

Vilanterolijev trifenat pri podganah ni bil teratogen. V inhalacijskih študijah pri podganah je povzročil podobne učinke, kot se pojavljajo z drugimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (palatoshiza, odprte veke, sternebralna fuzija in fleksura/malrotacija udov). Med subkutano uporabo ob izpostavljenostih, 84-krat večjih od izpostavljenosti (na podlagi AUC) med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka, niso ugotovili vplivov.

Niti flutikazonfuroat niti vilanterolijev trifenat pri podganah nista imela neželenih učinkov na plodnost, prenatalni ali postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odprtju embalaže: 6 tednov.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Če imate zdravilo shranjeno v hladilniku, ga vsaj eno uro pred uporabo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

V predvideni prostor na nalepki inhalatorja vpišite datum, do katerega morate inhalator zavreči. Ta datum morate zapisati takoj, ko inhalator vzamete iz embalaže.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Inhalator Ellipta sestavljajo svetlo sivo ohišje, rumen pokrovček ustnika in števec odmerkov. Nahaja se v embalaži iz laminatne folije, ki vsebuje vrečko s sušilom silikagel. Embalaža je zaprta s pokrovom iz folije.

Inhalator je večdelni pripomoček, izdelan iz polipropilena, polietilena velike gostote, polioksimetilena, polibutilentereftalata, akrilonitril butadienstirena, polikarbonata in nerjavečega jekla.

V notranjosti inhalatorja sta dva laminatna pretisna omota s trakovi iz aluminija, ki skupaj zagotavljata 14 ali 30 odmerkov (zaloga za 14 ali 30 dni).

Velikost pakiranja je inhalator s 14 ali 30 odmerki. Pakiranje z več inhalatorji – 3 x 30 odmerkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. maj 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 26. julij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No. 2
23. rue Lavoisier
27000 Evreux
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PAKIRANJE Z ENIM INHALATORJEM)

92/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni
flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljen odmerek vsebuje 92 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, odmerjeni
14 odmerkov
30 odmerkov
1 inhalator s 14 odmerki
1 inhalator s 30 odmerki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

ENKRAT NA DAN
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za inhaliranje
Ne stresajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

revinty ellipta 92:22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA NA SKUPNEM PAKIRANJU (Z MODRIM OKENCEM – PAKIRANJE Z VEČ INHALATORJI)

92/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljen odmerek vsebuje 92 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, odmerjeni
Pakiranje z več inhalatorji: 90 (3 inhalatorji po 30) odmerkov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

ENKRAT NA DAN
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za inhaliranje
Ne stresajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/929/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

revinty ellipta 92:22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PAKIRANJE Z ENIM INHALATORJEM)

184/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljen odmerek vsebuje 184 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, odmerjeni

14 odmerkov

30 odmerkov

1 inhalator s 14 odmerki

1 inhalator s 30 odmerki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

ENKRAT NA DAN

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

Ne stresajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

revinty ellipta 184:22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA NA SKUPNEM PAKIRANJU (Z MODRIM OKENCEM – PAKIRANJE Z VEČ INHALATORJI)

184/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljen odmerek vsebuje 184 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za inhaliranje, odmerjeni.
Pakiranje z več inhalatorji: 90 (3 inhalatorji po 30) odmerkov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

ENKRAT NA DAN
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za inhaliranje
Ne stresajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

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

EU/1/14/929/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

revinty ellipta 184:22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA (BREZ MODREGA OKENCA – SAMO PAKIRANJE Z VEČ INHALATORJI)

92/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljen odmerek vsebuje 92 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, odmerjeni

30 odmerkov

1 inhalator s 30 odmerki

Sestavina pakiranja z več inhalatorji, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

ENKRAT NA DAN

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za inhaliranje

Ne stresajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/929/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

revinty ellipta 92:22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA (BREZ MODREGA OKENCA – SAMO PAKIRANJE Z VEČ INHALATORJI)

184/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljen odmerek vsebuje 184 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, odmerjeni

30 odmerkov

1 inhalator s 30 odmerki.

Sestavina pakiranja z več inhalatorji, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

ENKRAT NA DAN

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

Ne stresajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/929/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

revinty ellipta 184:22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA STIČNI OVOJNINI

92/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 92/22 µg prašek za inhaliranje

flutikazonfuroat/vilanterol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte, dokler niste pripravljeni na inhaliranje.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

14 odmerkov

30 odmerkov

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA STIČNI OVOJNINI

184/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Revinty Ellipta 184/22 µg prašek za inhaliranje

flutikazonfuroat/vilanterol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne odpirajte, dokler niste pripravljeni na inhaliranje.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

14 odmerkov

30 odmerkov

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA INHALATORJU

92/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Revinty Ellipta 92/22 µg prašek za inhaliranje
flutikazonfuroat/vilanterol
za inhaliranje

2. NAČIN UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov
Zavržite do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

14 odmerkov
30 odmerkov

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA INHALATORJU

184/22 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Revinty Ellipta 184/22 µg prašek za inhaliranje
flutikazonfuroat/vilanterol
za inhaliranje

2. NAČIN UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov
Zavržite do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

14 odmerkov
30 odmerkov

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Revinty Eliipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni Revinty Eliipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

flutikazonfuroat/vilanterol

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

Navodila za uporabo po korakih

1. Kaj je zdravilo Revinty Eliipta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Revinty Eliipta vsebuje dve zdravilni učinkovini: flutikazonfuroat in vilanterol. Na voljo sta dve različni jakosti zdravila Revinty Eliipta: flutikazonfuroat 92 mikrogramov/vilanterol 22 mikrogramov in flutikazonfuroat 184 mikrogramov/vilanterol 22 mikrogramov.

Jakost 92/22 mikrogramov se uporablja za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (**KOPB**) pri odraslih in za zdravljenje **astme** pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več.

Jakost 184/22 mikrogramov se uporablja za zdravljenje **astme** pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več. Jakost 184/22 mikrogramov ni odobrena za zdravljenje KOPB.

Zdravilo Revinty Eliipta morate uporabljati vsak dan in ne samo, kadar imate težave z dihanjem ali druge simptome KOPB in astme. Zdravila Revinty Eliipta se ne sme uporabljati za olajšanje nenadnega napada težkega dihanja ali piskanja. Če se vam pojavi takšen napad, morate uporabiti hitro delujoč inhalator (npr. salbutamol). Če nimate hitro delujočega inhalatorja se obrnite na svojega zdravnika.

Flutikazonfuroat spada v skupino zdravil, imenovanih kortikosteroidi, pogosto preprosto imenovanih steroidi. Kortikosteroidi zmanjšajo vnetje. Zmanjšajo oteklost in draženje v malih dihalnih poteh v pljučih in tako postopoma olajšajo težave z dihanjem. Kortikosteroidi pomagajo tudi preprečiti napade astme in poslabšanje KOPB.

Vilanterol spada v skupino zdravil, imenovanih dolgodelujoči bronhodilatatorji. Sprosti mišice v malih dihalnih poteh v pljučih. To pomaga odpreti dihalne poti in olajša vstopanje in izstopanje zraka v pljuča in iz njih. Če je vilanterol rabljen redno, pomaga ohraniti male dihalne poti odprte.

Če ti zdravilni učinkovini redno uporabljate skupaj, vam bosta pomagali obvladovati težave z dihanjem bolj kot vsako zdravilo posebej.

Astma je resna, dolgotrajna bolezen pljuč, ki se pojavi, če se mišice, ki obdajajo manjše dihalne poti, skrčijo (bronhokonstrikcija) ter otečejo in so razdražene (vnetje). Simptomi se pojavljajo in izginjajo; med njimi so kratka sapa, piskajoče dihanje, tiščanje v prsih in kašelj. Dokazano je, da zdravilo Revinty Ellipta zmanjša pogostnost poslabšanj in simptomov astme.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je resna, kronična pljučna bolezen, kjer se dihalne poti vnamejo in zadebelijo. Med njenimi simptomi so kratka sapa, kašelj, nelagodje v prsih in izkašljevanje sluzi. Dokazano je, da zdravilo Revinty Ellipta zmanjša pogostnost poslabšanj simptomov KOPB.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Revinty Ellipta

Ne uporabljajte zdravila Revinty Ellipta

- Če ste **alergični** na flutikazonfuroat, vilanterol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če menite, da to velja za vas, **ne uporabite zdravila Revinty Ellipta**, dokler se ne posvetujete s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Revinty Ellipta se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če imate **bolezen jeter**, ker lahko obstaja večja verjetnost, da boste imeli neželene učinke; Če imate zmerno ali hudo bolezen jeter, vam bo vaš zdravnik omejil odmerek na nižjo jakost zdravila Revinty Ellipta (92/22 mikrogramov enkrat na dan).
- če imate **težave s srcem ali visok krvni tlak**;
- če imate pljučno tuberkulozo (TB) ali katerokoli dolgotrajno nezdravljeno okužbo;
- če so vam kdaj povedali, da imate sladkorno bolezen ali povišan sladkor v krvi;
- če imate **težave s ščitnico**;
- če imate **nizek kalij** v krvi;
- če se vam pojavi zamegljen vid.

Če menite, da kaj od tega velja za vas, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Med uporabo zdravila Revinty Ellipta

Takojšnje težave z dihanjem

Če občutite stiskanje v prsih, kašljate, se vam pojavi piskanje ali ste zadihani takoj po uporabi zdravila Revinty Ellipta:

zdravilo nehanje uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, saj imate lahko resno stanje, ki se imenuje paradoksn bronhospazem.

- Posvetujte se s svojim zdravnikom, če se vam pojavi zamegljen vid ali druge motnje vida.
- Posvetujte se s svojim zdravnikom, če se vam pojavi povečana žeja, pogosto uriniranje ali nepojasnjena utrujenost (znaki povišanega sladkorja v krvi).

Okužba pljuč

Če uporabljate zdravilo za zdravljenje KOPB, imate lahko večje tveganje za pojav okužbe pljuč, imenovane pljučnica. Glejte poglavje 4 za informacije o simptomih, na katere morate biti pozorni, medtem ko uporabljate to zdravilo. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, morate to čim prej povedati svojemu zdravniku.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati za zdravljenje astme otrokom, mlajšim od 12 let, ali za zdravljenje KOPB otrokom in mladostnikom ne glede na starost.

Druga zdravila in zdravilo Revinty Eliipta

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo; Če niste prepričani, kaj vsebuje vaše zdravilo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila ali povečajo verjetnost neželenih učinkov. Med takšnimi so:

- zdravila, ki se imenujejo antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, npr. metoprolol, ki se uporablja za zdravljenje **visokega krvnega tlaka ali težav s srcem**,
- ketokonazol za zdravljenje **glivičnih okužb**,
- ritonavir ali kobicistat za zdravljenje **okužb z virusom HIV**,
- dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂, kot npr. salmeterol.

Svojemu zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete katerokoli od teh zdravil. Če jemljete katero od teh zdravil, vas bo zdravnik morda skrbno spremljal, kajti ta zdravila lahko povečajo neželene učinke zdravila Revinty Eliipta.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, tega zdravila ne uporabljajte, razen, če vam je tako svetoval zdravnik.

Ni znano, ali lahko sestavine tega zdravila prehajajo v materino mleko. **Če dojite, se posvetujte z zdravnikom**, preden uporabite zdravilo Revinty Eliipta. Ne uporabite tega zdravila, če dojite, razen če vam je vaš zdravnik rekel, da ga lahko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Revinty Eliipta vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Revinty Eliipta vsebuje laktozo

Če vam je vaš zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo.

3. Kako uporabljati zdravilo Revinty Eliipta

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

Astma

Priporočeni odmerek za zdravljenje astme je ena inhalacija (92 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola) enkrat na dan, vsak dan ob istem času.

Če imate hudo astmo, vam lahko zdravnik predpiše uporabo ene inhalacije višje jakosti (184 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola). Tudi ta odmerek se uporablja enkrat na dan, vsak dan ob istem času.

KOPB

Priporočeni odmerek za zdravljenje KOPB je ena inhalacija (92 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola) enkrat na dan, vsak dan ob istem času.

Višja jakost zdravila Revinty Eliipta (184 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola) ni primerna za zdravljenje KOPB.

Zdravilo Revinty Eliipta je namenjeno samo za peroralno inhalacijo.

Zdravilo Revinty Eliipta uporabljajte vsak dan ob istem času, saj učinkuje 24 ur.

Zelo pomembno je, da to zdravilo uporabljate vsak dan, kot vam je naročil zdravnik. To vam bo pomagalo, da boste podnevi in ponoči brez simptomov.

Zdravila Revinty Eliipta se ne sme uporabljati za olajšanje nenadnega napada zasoplosti ali piskajočega dihanja. Če se vam pojavi takšen napad, morate uporabiti hitrodelujoč inhalator (npr. salbutamol).

Če se vam zasoplost ali piskajoče dihanje pojavlja pogosteje kot po navadi, ali če svoj hitrodelujoči inhalator uporabljate pogosteje kot po navadi, obiščite svojega zdravnika.

Kako uporabiti inhalator

Za celotne informacije glejte Navodila po korakih, ki so za poglavjem 6 tega navodila za uporabo.

Zdravilo Revinty Eliipta je namenjeno za peroralno inhalacijo. Inhalatorja ni potrebno posebej pripraviti za uporabo, niti ko zdravilo Revinty Eliipta uporabite prvič.

Če se vaši simptomi ne izboljšajo

Če se vaši simptomi (zasoplost, piskajoče dihanje, kašelj) ne izboljšajo ali se poslabšajo, ali če uporabljate vaš kratkodelujoči inhalator pogosteje:

Čimprej se posvetujte z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Revinty Eliipta, kot bi smeli

Če pomotoma uporabite večji odmerek zdravila Revinty Eliipta, kot vam je naročil zdravnik, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če je mogoče, mu pokažite inhalator, ovojnino ali to navodilo. Opazite lahko hitrejšo bitje srca kot po navadi, občutek drhtenja ali glavobol.

Če ste odmerke, večje od priporočenega, uporabljali dolgo časa, je še posebej pomembno, da se posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom. Večji odmerki zdravila Revinty Eliipta namreč lahko zmanjšajo količino steroidnih hormonov, ki naravno nastajajo v telesu.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Revinty Eliipta

Ne inhalirajte dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega. Preprosto vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če se vam pojavi piskajoče dihanje ali zasoplost ali kakšni drugi simptomi napada astme, **uporabite svoj hitrodelujoči inhalator** (npr. salbutamol) in nato poiščite zdravniški nasvet.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Revinty Eliipta, ne da bi vam to naročil zdravnik.

Zdravilo Revinty Eliipta uporabljajte toliko časa, kot vam svetuje vaš zdravnik. Zdravilo bo učinkovito le, dokler ga uporabljate. Ne nehajte ga uporabljati, če vam tega ne svetuje zdravnik, tudi če se počutite bolje.

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije so redke (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Če imate po jemanju zdravila Revinty Ellipta katerega koli od naslednjih simptomov, **zdravilo takoj nehajte uporabljati in nemudoma obvestite svojega zdravnika:**

- kožni izpuščaj (koprivnica) ali rdečina,
- otekanje, včasih obraza ali ust (angioedem),
- piskanje, kašelj ali težave pri dihanju,
- nenadno slabo počutje ali omotičnost (ki lahko vodi v kolaps ali izgubo zavesti).

Takojšnje težave z dihanjem

Takojšnje težave z dihanjem po uporabi zdravila Revinty Ellipta so redke.

Če se vam dihanje ali piskanje takoj po uporabi zdravila poslabša, **zdravilo nehajte uporabljati in takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Pljučnica (okužba pljuč) (pogost neželeni učinek, pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Svojemu zdravniku morate povedati, če imate med jemanjem zdravila Revinty Ellipta kar koli od naslednjega, ker so to lahko simptomi okužbe pljuč:

- zvišano telesno temperaturo ali mrzlico,
- obilnejše nastajanje sluzi, spremenjeno barvo sluzi,
- močnejši kašelj ali več težav z dihanjem.

Ostali neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10** bolnikov:

- glavobol,
- prehlad.

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10** bolnikov:

- boleče, dvignjene lehe v ustih ali žrelu, ki jih povzroča glivična okužba (*kandidoza*). Nastanek tega učinka lahko pomaga preprečiti izpiranje ust z vodo takoj po uporabi zdravila Revinty Ellipta.
- vnetje pljuč (bronhitis),
- okužba obnosnih votlin (sinusov) ali žrela,
- gripa (influenca),
- bolečine in draženje v zadnjem delu ust in v žrelu,
- vnetje obnosnih votlin (sinusov),
- srbenje nosu, izcedek iz nosu ali zamašen nos,
- kašelj,
- motnje glasu,
- oslabitev kosti, ki je vzrok zlomov,
- bolečine v trebuhu,
- bolečine v hrbtu,
- zvišana telesna temperatura (vročina),
- bolečine v sklepih,
- mišični krči.

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100** bolnikov:

- nereden srčni utrip,
- zamegljen vid,
- povišanje sladkorja v krvi (*hiperglikemija*).

Redki neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 1.000** bolnikov:

- hitro utripanje srca (*tahikardija*),

- neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (*palpitacije*)
- tresavica,
- tesnoba.

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Revinty Eliipta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, embalaži in inhalatorju poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Inhalator hranite v zaprti embalaži za zaščito pred vlago in ga odprite tik pred prvo uporabo. Ko je embalaža odprta, lahko inhalator uporabljate do 6 tednov; to obdobje začne teči z dnem, ko odprete embalažo. V predvideni prostor na nalepki inhalatorja vpišite datum, do katerega morate inhalator zavreči. Ta datum morate zapisati takoj, ko inhalator vzamete iz embalaže.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, **ga vsaj eno uro pred uporabo pustite zunaj**, da se ogreje na sobno temperaturo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Revinty Eliipta

- Učinkovini sta flutikazonfuroat in vilanterol.
- Za odmerek 92/22 mikrogramov: ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerek, ki zapusti ustnik) 92 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).
- Za odmerek 184/22 mikrogramov: ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerek, ki zapusti ustnik) 184 mikrogramov flutikazonfuroata in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).
- Pomožni snovi sta laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 pod 'Zdravilo Revinty Eliipta vsebuje laktozo') in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Revinty Eliipta in vsebina pakiranja

Zdravilo Revinty Eliipta je prašek za inhaliranje, odmerjeni.

Inhalator Eliipta je sestavljen iz svetlo sivega inhalatorja z rumenim pokrovčkom ustnika in števcem odmerkov. Nahaja se v embalaži iz laminatne folije, zaprti s pokrovom iz folije. Embalaža vsebuje vrečko s sušilom za zmanjšanje vlažnosti. Ko ste pokrov embalaže odprli, sušilo zavržite – ne smete ga zaužiti ali vdihniti (inhalirati). Inhalatorja vam ni treba shranjevati v embalaži, potem ko ste jo že odprli. Zdravilo Revinty Eliipta je na voljo v pakiranju z 1 inhalatorjem, ki vsebuje 14 ali 30 odmerkov (zaloga za 14 ali 30 dni) in v večkratnem pakiranju, ki vsebuje 90 (3 inhalatorji po 30) odmerkov (zaloga za 90 dni). Na trgu morda niso na voljo vsa pakiranja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

Proizvajalec

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No. 2
23. rue Lavoisier
27000 Evreux
Francija

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

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
bcs Sofia@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
gsk.czmail@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 800650041

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
ee@berlin-chemie.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

Guidotti Hellas A.E.
Τηλ. + 30 210 8316111-13

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

FAES FARMA, S.A.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

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

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)
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>

Drugi viri informacij

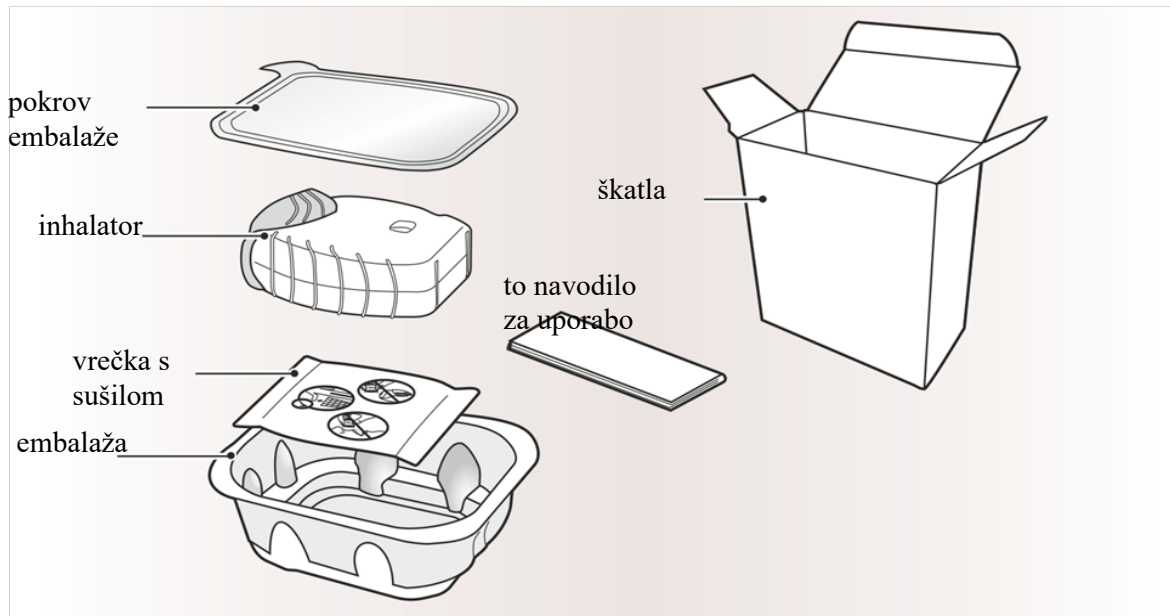
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo po korakih

Kaj je inhalator Ellipta?

Ko prvič uporabite zdravilo Revinty, vam ni treba preverjati, ali deluje pravilno in vam ga tudi ni treba posebej pripravljati za uporabo. Samo upoštevajte spodnja navodila.

Škatla vašega zdravila Revinty Ellipta vsebuje



Inhalator se nahaja v embalaži. **Ne odpirajte embalaže, dokler niste pripravljeni za uporabo zdravila.** Ko ste pripravljeni za uporabo vašega inhalatorja, odlepите pokrov embalaže. Embalaža vsebuje vrečko s sušilom za zmanjšanje vlažnosti. To vrečko s sušilom zavržite – **ne smete** je odpreti, zaužiti ali vdihniti (inhalirati).



Ko vzamete inhalator iz embalaže, bo v položaju "zaprt". **Ne odpirajte inhalatorja, dokler niste pripravljeni za vdihanje odmerka zdravila.** Ko embalažo odprete, v predvideni prostor na nalepki

inhalatorja vpišite datum "Zavržite do". Datum "Zavržite do" je 6 tednov od datuma, ko ste odprli embalažo. Po tem datumu inhalatorja ne smete več uporabljati. Embalažo lahko po prvem odprtju zavržete.

Če ga shranjujete v hladilniku, počakajte vsaj eno uro, da se inhalator segreje na sobno temperaturo, preden ga uporabite.

Spodaj navedena navodila za uporabo inhalatorja veljajo za Ellipta inhalator s 30 odmerki (30-dnevna zaloga) in za Ellihta inhalator s 14 odmerki (14-dnevna zaloga).

1. Pred začetkom uporabe preberite ta navodila.

Če odprete in zaprete pokrovček, ne da bi vdihnili zdravilo, boste izgubili odmerek.

Izgubljeni odmerek bo varno shranjen v inhalatorju, vendar vam ne bo več na voljo.

Ne more se zgoditi, da bi pri eni inhalaciji pomotoma vzeli dodatno količino zdravila ali dvojen odmerek.

Števec odmerkov

Števec odmerkov kaže, koliko odmerkov zdravila je še v inhalatorju.

Preden inhalator prvič uporabite, kaže točno 30 odmerkov.

Nato odšteva po 1 vsakokrat, ko odprete pokrovček.

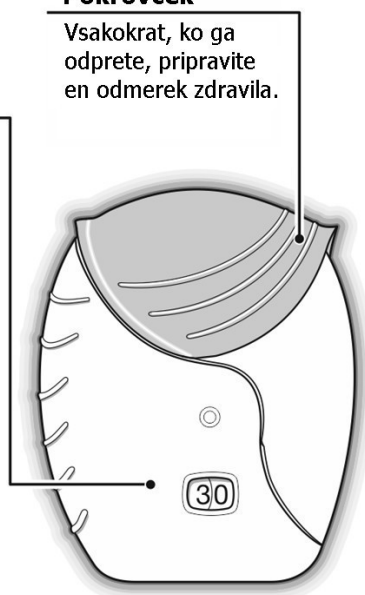
Ko ostane v inhalatorju manj kot 10 odmerkov, postane pol števca rdečega.

Po inhalaciji zadnjega odmerka je polovica števca rdečega, števec pa kaže 0. Inhalator je zdaj prazen.

Če po tem odprete pokrovček, bo cel števec postal rdeč.

Pokrovček

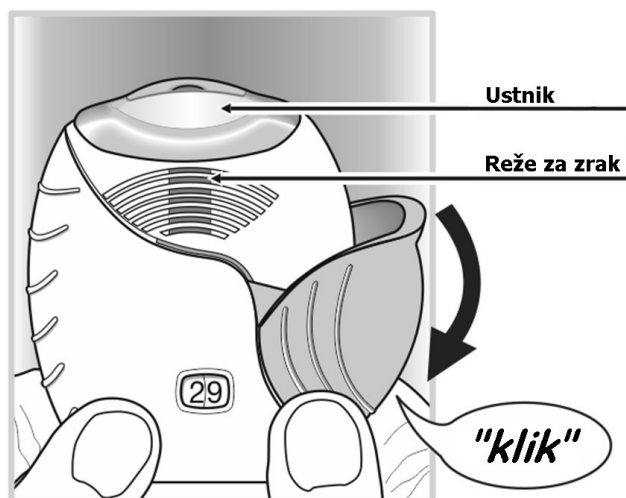
Vsakokrat, ko ga odprete, pripravite en odmerek zdravila.



2. Pripravite odmerek.

Pokrovček odprite šele, kot ste pripravljeni, da vdihnete odmerek. Inhalatorja ne smete stresati.

- Potisnite pokrovček dol, dokler ne zaslišite "klik".



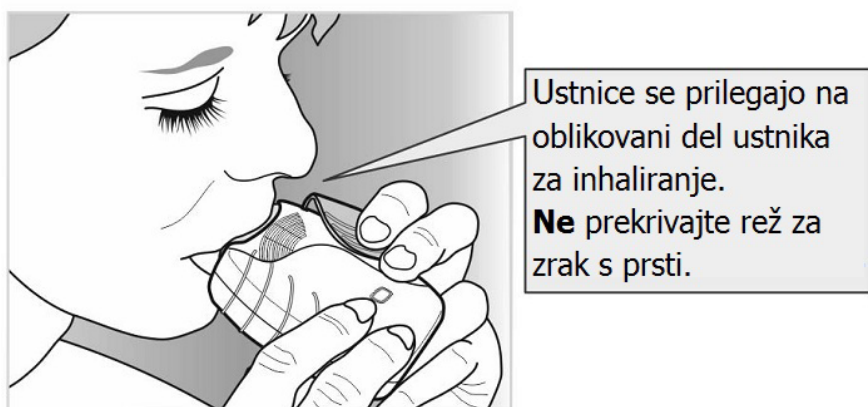
Zdravilo je zdaj pripravljeno za inhaliranje.

Števec odmerkov za potrditev odšteva po 1.

- Če se število na števcu odmerkov ne zmanjša, ko zaslišite "klik", inhalator ne bo oddal zdravila. Vrnite ga farmacevtu in se z njim posvetujte.

3. Vdihnite zdravilo

- Medtem ko inhalator držite še odmaknjen od ust, izdihnite čim bolj globoko, a ne toliko, da bi bilo neprijetno.
Ne izdihnite v inhalator.
- Ustnik namestite čvrsto med ustnici.
Pazite, da ne boste s prsti prekrili rež za zrak.

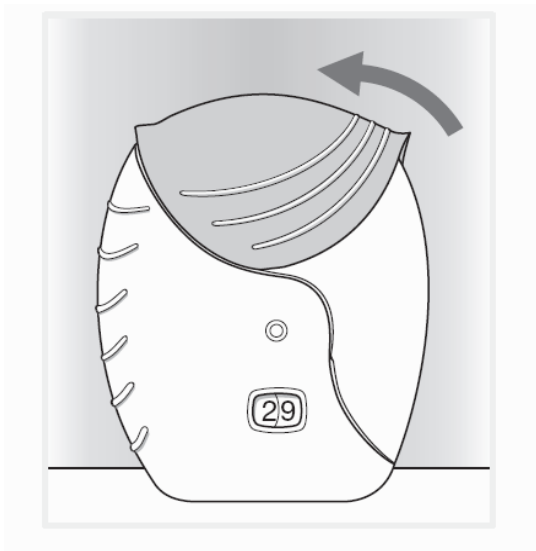


- Naredite en dolg, enakomeren, globok vdih. Dih zadržite, kolikor je mogoče dolgo (vsaj 3 do 4 sekunde).
- Vzemite inhalator iz ust.
- Počasi in previdno izdihnite.

Zdravila morda ne boste ne okusili, ne občutili, tudi če inhalator uporabljate pravilno.
Če želite očistiti ustnik, uporabite suho krpico, preden zaprete pokrovček.

4. Zaprite inhalator in si splaknite usta.

- Potisnite pokrovček navzgor, kolikor daleč gre, da boste pokrili ustnik.



- **Po uporabi inhalatorja si usta splaknite z vodo, vode ne pogoltnite.**
Tako bo manj verjetno, da se vam kot neželen učinek pojavi vnetje ust ali žrela.