

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav pihustatud annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 92 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina). See vastab doseeritud annusele 100 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 25 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga pihustatud annus sisaldab ligikaudu 25 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud inhalatsioonipulber
(Inhalatsioonipulber).

Valge pulber helehallis inhalaatoris, millel on kollane huuliku kate ja annuselugeja.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

Revinty Ellipta on näidustatud astma regulaarseks raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kui pikatoimelise beeta₂-agonisti ja inhaleeritava kortikosteroidi kombinatsioonpreparaadi kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta₂-agonistid ei taga piisavat kontrolli astmanähtude üle.

KOK (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus)

Revinty Ellipta on näidustatud kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel, kellel pärast bronhodilataatori kasutamist on FEV₁ <70% eeldatavast normist ning regulaarsest bronhodilataator-ravist hoolimata on esinenud haiguse ägenemisi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Astma

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Üks Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammi inhalatsioon üks kord ööpäevas.

Patsientidel ilmneb kopsufunktsiooni paranemine tavaliselt 15 minuti jooksul pärast Revinty Ellipta inhaleerimist. Samas tuleb patsienti teavitada sellest, et astmanähtude kontrolli all hoidmiseks tuleb ravimit kasutada regulaarselt iga päev ja kasutamist tuleb jätkata isegi juhul, kui sümptomid puuduvad.

Kui annuste vahelisel ajal tekivad sümptomid, tuleb kiire toime saavutamiseks manustada inhaleeritavat lühitoimelist beeta₂-agonisti.

Revinty Ellipta algannust 92/22 mikrogrammi tuleks kaaluda täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kes vajavad väikeses või keskmises annuses inhaleeritavat kortikosteroidi kombinatsioonis pikatoimelise beeta₂-agonistiga. Kui Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammi ei taga piisavat kontrolli haigusnähtude üle, võib annust suurendada 184/22 mikrogrammini, mis võib viia astma kontrolli täiendava paranemiseni.

Tervishoiutöötaja peab patsiente regulaarselt uuesti hindama, et kasutatav flutikasoonfuroaadi/vilanterooli tugevus oleks optimaalne ja seda tohib muuta ainult arsti korraldusel. Annust tuleb järk-järgult vähendada väikseima annuseni, mille puhul püsib tõhus kontroll haigusnähtude üle.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammi kasutamist tuleks kaaluda täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kes vajavad suuremas annuses inhaleeritavat kortikosteroidi kombinatsioonis pikatoimelise beeta₂-agonistiga.

Astmaga patsientidele tuleb määrata Revinty Ellipta tugevus, mis sisaldab nende haiguse raskusele vastavas annuses flutikasoonfuroaati (FF). Arstid peavad olema teadlikud sellest, et astmaga patsientidel on flutikasoonfuroaati (FF) annusel 100 mikrogrammi üks kord ööpäevas ligikaudu samaväärne toime nagu flutikasoonpropionaadi (FP) annusel 250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, samal ajal kui FF annusel 200 mikrogrammi üks kord ööpäevas on ligikaudu samaväärne toime nagu FP annusel 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas.

Alla 12-aastased lapsed

Revinty Ellipta ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta astma näidustusel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

KOK

Täiskasvanud alates 18 aasta vanusest

Üks inhalatsioon (Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammi) üks kord ööpäevas.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammi ei ole näidustatud KOKiga patsientidele. Annusel 184/22 mikrogrammi puudub lisatoime 92/22-mikrogrammise annusega võrreldes ning suureneb risk pneumoonia ja kortikosteroididega seotud süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Patsientidel ilmneb kopsufunktsiooni paranemine tavaliselt 16...17 minuti jooksul pärast Revinty Ellipta inhaleerimist.

Lapsed

Puudub Revinty Ellipta asjakohane kasutus lastel KOKi näidustusel.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge, keskmise ja raske maksakahjustusega isikutel läbi viidud uuringud on näidanud flutikasoonfuroaadi süsteemse ekspositsiooni (nii C_{max} kui AUC) suurenemist (vt lõik 5.2).

Ettevaatlik peab olema maksakahjustusega patsientide ravimisel, kellel võib olla suurem risk kortikosteroididega seotud süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks.

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on maksimaalne annus 92/22 mikrogrammi (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Revinty Ellipta on ette nähtud ainult inhalatsiooni teel manustamiseks.

Ravimit tuleb manustada iga päev samal kellaajal.

Arst teeb lõpliku otsuse selle kohta, kas ravimit manustatakse hommikul või õhtul.

Kui annus jääb manustamata, tuleb järgmine annus manustada tavalisel ajal järgmisel päeval.

Kui inhalaatorit hoitakse külmkapis, peab sellel laskma saavutada toatemperatuuri vähemalt tunni jooksul enne kasutamist.

Pärast inhalatsiooni peavad patsiendid suud veega loputama ilma vett alla neelamata.

Inhalalaatori esmakordsel kasutamisel ei ole vaja kontrollida, kas see on töökorras, samuti ei ole seda vaja eriviisil kasutamiseks ette valmistada. Järgida tuleb samm-sammulisi juhiseid.

Ellipta inhalaator on pakendatud alusele, mis sisaldab niiskuse sidumiseks kuivatusaine kotikest. Pärast pakendi avamist tuleb kuivatusaine kotike ära visata.

Patsienti tuleb juhendada, et ta ei avaks alust enne, kui on valmis annust inhaleerima.

Kui inhalaator eemaldatakse aluselt, on see „suletud“ asendis. Inhalaatori etiketile selleks ettenähtud kohta tuleb kirjutada „Kasutada kuni“ kuupäev. „Kasutada kuni“ kuupäev on 6 nädalat pärast aluse avamise kuupäeva. Pärast seda kuupäeva ei tohi inhalaatorit enam kasutada. Aluse võib ära visata pärast selle esmakordset avamist.

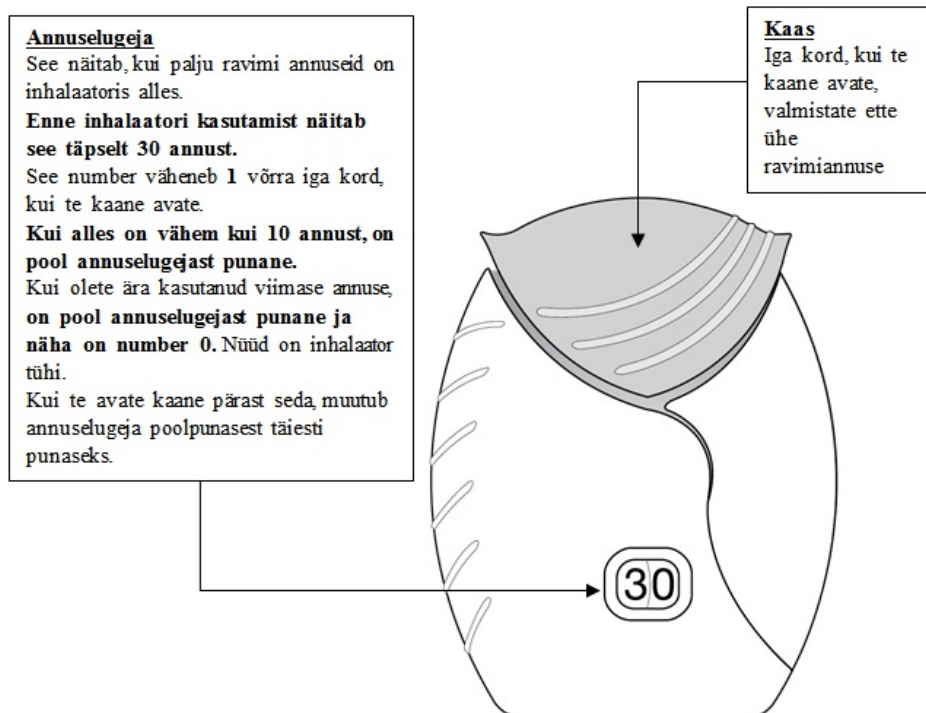
30 annust sisaldava Ellipta inhalaatori kohta allpool toodud samm-sammulised juhised kehtivad ka 14 annust sisaldava Ellipta inhalaatori kasutamisel.

Kasutamissjuhend

1. Enne alustamist lugege läbi järgnev teave

Kui inhalaatori kaas avatakse ja suletakse ilma ravimit inhaleerimata, läheb annus kaduma. See annus jääb turvaliselt inhalaatorisse alles, kuid seda ei saa enam manustada.

Ühe inhalatsiooniga ei ole võimalik kogemata manustada liiga palju ravimit või kahekordset annust.



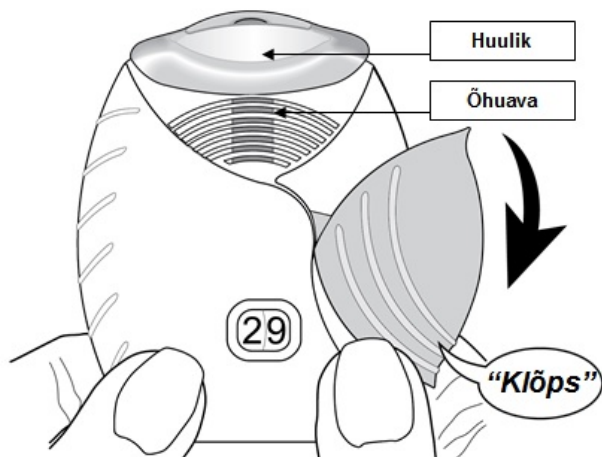
2. Kuidas annust ette valmistada

Kui olete valmis annust manustama, avage kaas. **Ärge inhalaatorit raputage.**

Lükake kaas alla, kuni kostub „klõps“.

Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis. Selle kinnituseks väheneb number annuselugejal 1 võrra.

Kui „klõpsu“ kuuldes number annuselugejal ei vähene, siis inhalaator ravimit ei väljasta. Minge sellega nõu küsimiseks tagasi apteeki.



Kuidas ravimit inhaleerida

Hoidke inhalaatorit suust eemal ja hingake välja nii sügavalt kui on mugav.

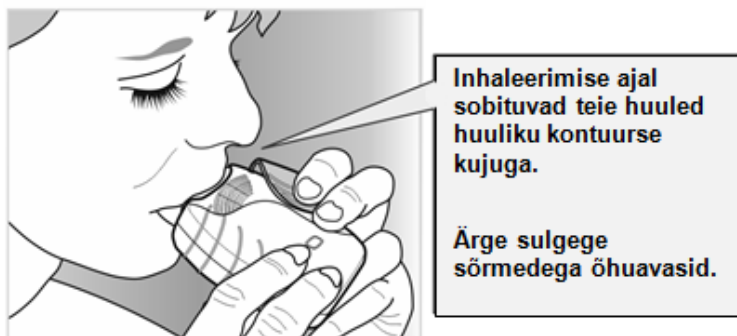
Ärge hingake välja inhalaatorisse.

Pange huulik huulte vahele ja sulgege huuled tihedalt selle ümber.

Ärge sulgege sõrmedega õhuavasid.

Hingake üks kord pikalt, ühtlaselt ja sügavalt sisse. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik (vähemalt 3...4 sekundit).

- Eemaldage inhalaator suust.
- Hingake aeglaselt ja rahulikult välja.



Te ei pruugi tunda ravimit ega selle maitset, isegi kui kasutate inhalaatorit õigesti.

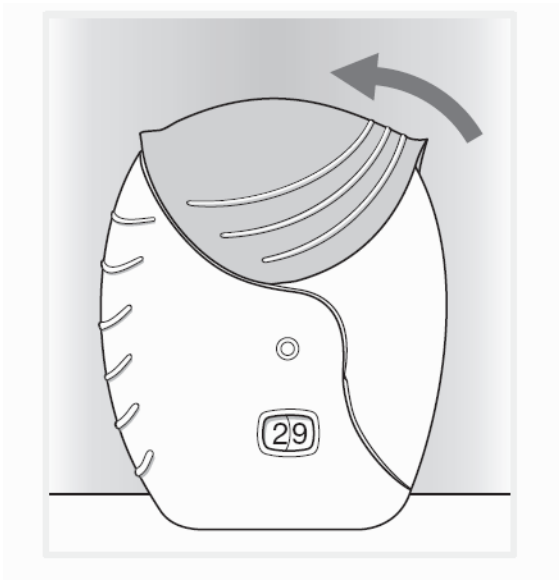
Kui soovite huulikut puhastada, kasutage selleks **kuiva pabersalvrätti enne** kaane sulgemist.

Sulgege inhalaator ja loputage suud

Lükake kaas ülespoole nii kaugele kui võimalik, et huulik katta.

Pärast inhalaatori kasutamist loputage suud veega.

Nii tekivad väiksema tõenäosusega sellised kõrvaltoimed nagu suu või kurgu valulikkus.



4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Haiguse süvenemine

Flutikasoonfuroaati/vilanterooli ei tohi kasutada ägedate astmanähtude või KOKi ägenemise raviks, sellisel juhul tuleb kasutada lühitoimelist bronhodilataatorit. Lühitoimeliste bronhodilataatorite suurenenud kasutamine sümptomite leevendamiseks näitab seisundi halvenemist ning patsiendi seisundit peab hindama arst.

Patsiendid ei tohi astma või KOKi ravi flutikasoonfuroaadi/vilanterooliga lõpetada ilma arstliku järelevalveta, sest pärast ravi lõpetamist võivad sümptomid uuesti tekkida.

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kasutamise ajal võivad tekkida astmaga seotud kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsiente tuleb juhendada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid arsti poole, kui astmanähud ei ole kontrolli all või süvenevad pärast Revinty Ellipta'ga ravi alustamist.

Paradoksaalne bronhospasm

Tekkida võib paradoksaalne bronhospasm, mis väljendub kohe pärast ravimi inhaleerimist vilistava hingamise süvenemisena. Selle raviks tuleb otsekohe manustada lühitoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit. Revinty Ellipta kasutamine tuleb otsekohe katkestada, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Kardiovaskulaarsed toimed

Sümpatomimeetiliste ravimite, kaasa arvatud Relvar Ellipta kasutamisel on täheldatud kardiovaskulaarseid toimeid, näiteks südame rütmihäireid nagu supraventrikulaarne tahhükardia ja ekstrasüstoolia. Mõõduka KOKi ja kardiovaskulaarsete haiguste anamneesi või kardiovaskulaarsete haiguste suurema riskiga patsientidega tehtud platseebokontrolliga uuringus puudus flutikasoonfuroaati/vilanterooli kasutanud patsientidel kardiovaskulaarsete toimete riski suurenemine platseeboga võrreldes (vt lõik 5.1). Siiski peab flutikasoonfuroaati/vilanterooli kasutama ettevaatlikult patsientidel, kellel on raske kardiovaskulaarne haigus või südame rütmihäired, türeotoksikoos, korrigeerimata hüpokaleemia või eelsoodumus seerumi kaaliumisisalduse vähenemiseks.

Maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel tuleb kasutada 92/22-mikrogrammist annust ning patsiente tuleb jälgida kortikosteroididega seotud süsteemsete kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Kortikosteroidide süsteemsed toimed

Inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel võivad ilmneda süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Süsteemsete toimete teke on palju vähem tõenäoline kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste funktsiooni pärssimine, luu mineraalse tiheduse vähenemine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, katarakt ja glaukoom ning harvem erinevad psühholoogilised või käitumuslikud muutused, sh psühhotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel).

Flutikasoonfuroaati/vilanterooli tuleb ettevaatlikult kasutada kopsutuberkuloosi või krooniliste või ravimata infektsioonidega patsientidel.

Nägemishäired

Süsteemsete ja toopiliste kortikosteroidide kasutamisel võivad tekkida nägemishäired. Kui patsiendil tekivad sümptomid nagu ähmane nägemine või muud nägemishäired, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde võimalike põhjuste hindamiseks, milleks võivad olla katarakt, glaukoom või harvaesinevad haigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia, millest on teatatud pärast süsteemsete ja toopiliste kortikosteroidide kasutamist.

Hüperglükeemia

Diabeetikutel on kirjeldatud veresuhkru taseme tõusu ning sellega tuleb arvestada ravimi määramisel diabeedi anamneesiga patsientidele.

Pneumoonia KOKiga patsientidel

Flutikasoonfuroaati/vilanterooli saavatel KOKiga patsientidel on täheldatud pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Täheldati ka hospitaliseerimist vajanud pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Mõningatel juhtudel lõppes pneumoonia surmaga (vt lõik 4.8). Arstid peavad olema tähelepanelikud pneumoonia võimaliku tekke suhtes KOKiga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad osaliselt KOKi ägenemise sümptomitega. Pneumoonia riskifaktorid flutikasoonfuroaati/vilanterooli saavatel KOKi haigetel on suitsetamine, varem põetud pneumoonia, kehamassiindeks $<25 \text{ kg/m}^2$ ja FEV_1 (forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht) $<50\%$ eeldatavast normist. Neid faktoreid tuleb arvesse võtta flutikasoonfuroaadi/vilanterooli määramisel ning pneumoonia ilmnemise korral tuleb ravi uuesti hinnata. Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammi ei ole näidustatud KOKiga patsientidele. Annusel 184/22 mikrogrammi puudub lisatoime 92/22-mikrogrammise annusega võrreldes ning suurenedes võib risk kortikosteroididega seotud süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.8).

Suurema annuse kasutamisel esines astmahaigetel sageli pneumooniat. Pneumoonia esinemissagedus 184/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaati/vilanterooli saanud astmaga patsientidel oli arvuliselt suurem kui 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaati/vilanterooli või platseebot saanutel (vt lõik 4.8). Riskifaktoreid ei ole tuvastatud.

Abiained

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliselt oluliste koostoimete teke flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ei ole tõenäoline inhalatsiooni teel manustamise järgselt saavutatavate madalate plasmakontsentratsioonide tõttu.

Koostoimed beetablokaatoritega

Beeta₂-adrenoblokaatorid võivad nõrgestada või antagoniseerida beeta₂-agonistide toimet. Mitteselektiivsete ja selektiivsete beeta₂-adrenoblokaatorite samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui nende kasutamiseks on tungivad põhjused.

Koostoimed CYP3A4 inhibiitoritega

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool metaboliseeruvad mõlemad kiiresti ulatuslikul esmasel maksapassaažil, mida vahendab maksaensüüm CYP3A4.

Ettevaatlik peab olema manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir, kobitsistaati sisaldavad ravimid), sest suurenedes võib nii flutikasoonfuroaadi kui ka vilanterooli süsteemseks ekspositsioon. Koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu kaalub üles süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimete suurenenud ohu ning sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes. Tervetel isikutel viidi läbi korduvate annustega CYP3A4 ravimite koostoime uuring, kus kasutati flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kombinatsiooni (184/22 mikrogrammi) ja tugevat CYP3A4 inhibiitorit ketokonasooli (400 mg). Koosmanustamise tulemusena suurenesid flutikasoonfuroaadi keskmised AUC₍₀₋₂₄₎ ja C_{max} väärtused vastavalt 36% ja 33%. Flutikasoonfuroaadi ekspositsiooni suurenemist seostati seerumi kortisoolisisalduse 0...24 tunni kaalutud keskmise 27% vähenemisega. Koosmanustamise tulemusena suurenesid vilanterooli keskmised AUC_(0-t) ja C_{max} väärtused vastavalt 65% ja 22%. Vilanterooli ekspositsiooni suurenemist ei seostatud beeta₂-agonistiga seotud süsteemsete toimete suurenemisega südame löögisagedusele, vere kaaliumisisaldusele või QTcF intervallile.

Koostoimed P-glükoproteiini inhibiitoritega

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool on mõlemad P-glükoproteiini (P-gp) substraadid. Kliinilis-farmakoloogilises uuringus tervete isikutega, kellele manustati samaaegselt vilanterooli ja tugevat P-gp ja mõõdukat CYP3A4 inhibiitorit verapamiili, ei ilmnenud olulist mõju vilanterooli farmakokineetikale. Kliinilis-farmakoloogilisi uuringuid spetsiifilise P-gp inhibiitori ja flutikasoonfuroaadiga ei ole läbi viidud.

Sümpatomimeetilised ravimid

Teiste sümpatomimeetiliste ravimite samaaegsel manustamisel (üksinda või osana kombinatsioonravist) võivad sagedamini tekkida flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kõrvaltoimed. Revinty Ellipta't ei tohi kasutada koos teiste pikatoimeliste beeta₂-agonistidega või pikatoimelisi beeta₂-agoniste sisaldavate ravimpreparaatidega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ravimi kontsentratsioonide puhul, mis ei ole kliiniliselt asjakohased (vt lõik 5.3). Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooltrifenataadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli manustamist rasedale tuleks kaaluda vaid juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Flutikasoonfuroaadi või vilanterooltrifenataadi ja/või metaboliitide rinnapiima eritumise kohta ei ole piisavalt andmeid. Samas on teisi kortikosteroide ja beeta₂-agoniste leitud rinnapiimast (vt lõik 5.3). Riski rinnapiimatoidul vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi flutikasoonfuroaadi/vilanterooliga, arvestades rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Inimestelt saadud fertiilsusandmed puuduvad. Loomkatsetes ei ilmnenu flutikasoonfuroaadi/vilanterooltrifenataadi toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flutikasoonfuroaadil või vilanteroolil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooliga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse määramisel kasutati andmeid suurtest astma ja KOKi kliinilistest uuringutest. Astma kliinilises arendusprogrammis kaasati kõrvaltoimete kombineeritud hindamiseks kokku 7034 patsienti. KOKi kliinilises arendusprogrammis kaasati kõrvaltoimete kombineeritud hindamiseks kokku 6237 patsienti.

Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli puhul kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu ja nasofarüingit. Välja arvatud pneumoonia ja luumurdude osas, oli ohutusprofiil astma ja KOKiga patsientidel sarnane. Kliinilistes uuringutes täheldati pneumooniat ja luumurde sagedamini KOKi haigetel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime(d)	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia* Ülemiste hingamisteede infektsioon Bronhiit Gripp Suuõõne ja neelu kandidiaas	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia, angioödem, lööve ja urtikaaria	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu Treemor	Väga sage Harv
Silma kahjustused	Ähmane nägemine (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Ärevus	Harv
Südame häired	Ekstrasüstolid Südamepekslemine Tahhükardia	Aeg-ajalt Harv Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit Paradoksaalne bronhospasm Suu-neelu valu Sinusiit Farüngiit Nohu Köha Häälekähedus	Väga sage Harv Sage
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu Seljavalu Luumurrud** Lihaskrambid	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage

*, ** Vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

* *Pneumoonia* (vt lõik 4.4)

Kahe ühesuguse üheaastase uuringu mõõduka kuni raske KOKi haigetel (bronhodilataatori manustamise järgne keskmine eeldatav FEV₁ väärtus oli 45%, standardhälve (SD) 13%), kellel oli eelneva aasta jooksul olnud ägenemine, n = 3255) kombineeritud analüüsi põhjal oli pneumoonia juhtude arv 1000 patsiendiaasta kohta 97,9 FF/VI 184/22, 85,7 FF/VI 92/22 ja 42,3 VI 22 grupis. Raskekujulise pneumoonia juhtude arv 1000 patsiendiaasta kohta oli vastavalt 33,6, 35,5 ja 7,6, samal ajal kui tõsise pneumoonia juhtude arv 1000 patsiendiaasta kohta oli 35,1 FF/VI 184/22, 42,9 FF/VI 92/22, 12,1 VI 22 puhul. Viimasena oli

surmaga lõppenud pneumoonia ekspositsiooni järgi kohandatud juhtude arv 8,8 FF/VI 184/22 versus 1,5 FF/VI 92/22 ja 0 VI 22 puhul.

Mõõduka KOKi (bronhodilataatori manustamise järgne keskmine eeldatav FEV₁ väärtus 60%, SD 6%) ja kardiovaskulaarse haiguse anamneesi või kardiovaskulaarse haiguse suurenenud riskiga patsientidel tehtud platseebokontrolliga uuringus (SUMMIT) oli pneumoonia esinemissagedus FF/VI, FF, VI ja platseebo rühmades järgmine: kõrvalnähud (6%, 5%, 4%, 5%); rasked kõrvalnähud (3%, 4%, 3%, 3%); pneumooniast tingitud raviaegsed surmajuhtumid (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); ekspositsioonile kohandatud määrad (1000 raviaasta kohta) olid järgmised: kõrvalnähud (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); rasked kõrvalnähud (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); pneumooniast tingitud raviaegsed surmajuhtumid (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

11 astma uuringu (7034 patsienti) kombineeritud analüüsi põhjal oli pneumoonia esinemissagedus 1000 patsiendiaasta kohta 18,4 FF/VI 184/22 versus 9,6 FF/VI 92/22 ja 8,0 platseebo grupis.

** Luumurrud

Kahes ühesuguses 12-kuulises uuringus kokku 3255 KOKiga patsiendil oli luumurdude esinemissagedus üldiselt madal kõikides ravigruppides, suurema esinemissagedusega kõikides Revinty Ellipta gruppides (2% võrreldes vilanterooli 22 mikrogrammi grupiga (<1%). Kuigi luumurde esines rohkem Revinty Ellipta gruppides kui vilanterooli 22 mikrogrammi grupis, oli kortikosteroidide kasutamisega tüüpiliselt seotud luumurdude (nt lülisamba kompressioonmurrud/torakolumbaalosa lülimurrud, puusaluu ja puusanapa murrud) esinemissagedus Revinty Ellipta ja vilanterooli ravigruppides <1%.

Uuringus SUMMIT oli kõigi luumurdude esinemissagedus FF/VI, FF, VI ja platseebo rühmades igas rühmas 2%. Tavaliselt inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisega seostatavate luumurdude esinemissagedus kõigis rühmades oli vähem kui 1%. Kõigi luumurdude ekspositsioonile kohandatud määrad (1000 raviaasta kohta) olid vastavalt 13,6; 12,8; 13,2 ja 11,2. Tavaliselt inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisega seostatavate luumurdude ekspositsioonile kohandatud määrad olid vastavalt 3,4; 3,9; 2,4 ja 2,1.

11 astma uuringu (7034 patsienti) kombineeritud analüüsi põhjal oli luumurdude esinemissagedus <1% ja need olid tavaliselt seotud traumaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli üleannustamisel võivad ilmneda üksikkomponentide toimest tingitud nähud ja sümptomid, kaasa arvatud need, mida on täheldatud teiste beeta₂-agonistide üleannustamisel ning mis on kooskõlas inhaleeritavate kortikosteroidide teadaolevate klassiefektidega (vt lõik 4.4).

Ravi

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral kasutatakse toetavat ravi, vajadusel koos vastava jälgimisega.

Kardioselektiivset beetablokaadi tuleks kaaluda ainult vilanterooli väljendunud üleannustamisnähtude korral, mis on kliiniliselt olulised ning ei allu toetavatele meetmetele. Bronhospasmi anamneesiga patsientidel peab kardioselektiivsete beetablokaatorite kasutamisel olema ettevaatlik.

Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovitustest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ja teised hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03AK10.

Toimemehhanism

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool esindavad kahte ravimite rühma (sünteetiline kortikosteroid ja selektiivne pikatoimeline beeta₂-agonist).

Farmakodünaamilised toimed

Flutikasoonfuroaat

Flutikasoonfuroaat on tugeva põletikuvastase toimega sünteetiline trifluoritud kortikosteroid. Flutikasoonfuroaadi täpne toimemehhanism astma ja KOKi sümptomite korral on teadmata. Kortikosteroidid avaldavad mitmesuguseid toimeid paljudele rakutüüpidele (nt eosinofiilidele, makrofaagidele, lümfotsüütidele) ja mediaatoritele (nt põletiku tekkes osalevatele tsütokiinidele ja kemokiinidele)

Vilanterooltrifenataat

Vilanterooltrifenataat on pikatoimeline beeta₂-agonist (LABA).

Beeta₂-agonistide, kaasa arvatud vilanterooltrifenataadi farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt tingitud intratsellulaarse adenülaattsüklaasi stimulatsioonist. See on ensüüm, mis katalüüsib adenosiintrifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliliseks 3',5'-adenosiinmonofosfaadiks (tsükliline AMP). Tsüklilise AMP sisalduse suurenemine põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist ja pärsib kiiret tüüpi ülitundlikkusega seotud mediaatorite vabanemist rakkudest, eeskätt nuumrakkudest.

Kortikosteroidide ja LABAde vahel toimuvad molekulaarsed interaktsioonid, kus steroidid aktiveerivad beeta₂-retseptorite geeni, suurendades retseptorite arvu ja sensitiivsust, ning LABAd valmistavad glükokortikoidretseptorid ette steroidsõltuvaks aktivatsiooniks ja soodustavad translokatsiooni rakutuumas. Need sünergistlikud interaktsioonid kajastuvad suuremas põletikuvastases toimes, mida on demonstreeritud *in vitro* ja *in vivo* paljudes põletikurakkudes, millel on roll nii astma kui KOKi patofüsioloogias. KOKiga patsientidelt võetud perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes täheldati kliiniliste annuste juures saavutatavate kontsentratsioonide korral flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kombinatsiooni kasutamise korral suuremat põletikuvastast toimet kui ainult flutikasoonfuroaadiga. LABA komponendi tugevdatud põletikuvastane toime oli sarnane teiste ICS-i/LABA kombinatsioonidega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma

Kolmes erineva kestusega III faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus (HZA106827, HZA106829 ja HZA106837) hinnati flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ohutust ja efektiivsust püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel. Kõik uuritavad olid vähemalt 12 nädala jooksul enne 1. visiiti kasutanud inhaleeritavat kortikosteroidi (ICS) koos LABAga või ilma. Uuringus HZA106837 oli kõikidel patsientidel 1. visiidile eelneval aastal esinenud vähemalt üks ägenemine, mis vajab ravi suukaudsete kortikosteroididega. Uuring HZA106827 oli 12-nädalase kestusega ja hindas flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi [n=201] ja FF 92 mikrogrammi [n=205] efektiivsust võrreldes platseeboga [n=203], mida kõiki manustati üks kord ööpäevas. HZA106829 oli 24-nädalane uuring, mis hindas üks kord ööpäevas manustatud flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 184/22 mikrogrammi [n=197] ja FF 184 mikrogrammi [n=194] efektiivsust võrreldes kaks korda ööpäevas manustatud 500 mikrogrammi FP-ga [n=195].

Uuringutes HZA106827/HZA106829 olid efektiivsuse esmased kaastulemusnäitajad visiidil mõõdetud minimaalse (bronhodilataatori ja annuse manustamise eelse) FEV₁ muutus ravieelsest väärtusest raviperioodi lõpus kõikidel uuritavatel ning annuse manustamise järgse 0...24 tunni jooksul mõõdetud järjestikuste FEV₁ väärtuste kaalutud keskmine uuritavate alagrupis raviperioodi lõppedes. Teiseseks tulemusnäitajaks oli raviaegsete hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes. Tabelis 1 on kirjeldatud nende uuringute esmaste ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate tulemusi.

Tabel 1 – Esmaste ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringutes HZA106827 ja HZA106829

Uuringu nr	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 üks kord ööpäevas vs FF 184 üks kord ööpäevas	FF/VI 184/22 üks kord ööpäevas vs FP 500 kaks korda ööpäevas	FF/VI 92/22 üks kord ööpäevas vs FF 92 üks kord ööpäevas	FF/VI 92/22 üks kord ööpäevas vs platseebo üks kord ööpäevas
Minimaalse FEV₁ viimase edasikantud väärtuse (LOCF) muutus ravieelsest väärtusest				
Ravierinevus	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
p-väärtus	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95% CI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Annuse manustamise järgse 0...24 tunni järjestikuste FEV₁ väärtuste kaalutud keskmine				
Ravierinevus	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
p-väärtus	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95% CI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes				
Ravierinevus	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
p-väärtus	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(4,9, 18,4)	(-0,4, 13,1)	(4,3, 16,8)	(13,0, 25,6)
Sümptomivabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes				
Ravierinevus	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
p-väärtus	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(2,0, 14,8)	(-1,6, 11,3)	(6,2, 18,1)	(12,0, 23,9)
Ennelõunase ekspiratoorse tippvoolu muutus ravieelsest väärtusest				
Ravierinevus	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
p-väärtus	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(22,3, 41,7)	(24,8, 41,1)	(7,9, 21,3)	(26,5, 40,0)
Pärastlõunase ekspiratoorse tippvoolu muutus ravieelsest väärtusest				
Ravierinevus	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
p-väärtus	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(22,5, 38,9)	(18,0, 34,3)	(5,8, 18,8)	(21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikasoonfuroaat/vilanterool

Uuringus HZA106837 oli ravi kestus erinev (minimaalselt 24 nädalast kuni maksimaalselt 76 nädalani; enamus patsiente sai ravi vähemalt 52 nädala jooksul). Uuringus HZA106837 randomiseeriti patsiendid saama kas flutikasoonfuroaati/vilanterooli annuses 92/22 mikrogrammi [n=1009] või flutikasoonfuroaati annuses 92 mikrogrammi [n=1010], mida mõlemat manustati üks kord ööpäevas. Uuringus HZA106837 oli esmane tulemusnäitaja aeg esimese raske astma ägenemise tekkimiseni. Rasket astma ägenemist määratleti kui astma süvenemist, millega kaasnes vajadus kasutada süsteemseid kortikosteroidide vähemalt 3 päeva vältel või haiglaravi või erakorralise meditsiini osakonna külastamise vajadus astma tõttu, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega. Teisese tulemusnäitajana hinnati ka minimaalse FEV₁ kohandatud keskmist muutust ravieelsest väärtusest.

Uuringus HZA106837 vähenes raske astma ägenemise tekkerisk flutikasoonfuroaati/vilanterooli annuses 92/22 mikrogrammi saanud patsientidel 20% võrra võrreldes ainult FF 92 mikrogrammi kasutamisega (riski

suhtarv 0,795, $p=0,036$, 95% CI 0,642, 0,985). Raskete astma ägenemiste esinemissagedus patsiendi kohta aastas oli 0,19 FF 92 mikrogrammi grupis (ligikaudu 1 ägenemine iga 5 aasta kohta) ja 0,14 flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi grupis (ligikaudu 1 ägenemine iga 7 aasta kohta). Ägenemiste esinemissageduse suhe flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi versus FF 92 mikrogrammi puhul oli 0,755 (95% CI 0,603, 0,945). See tähendab raskete astma ägenemiste esinemissageduse 25% vähenemist flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammiga ravitud uuritavatel FF 92 mikrogrammiga võrreldes ($p=0,014$). Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 24 tunni bronhe lõõgastav toime püsis üheaastase raviperioodi kestel ning puudusid toime nõrgenemise ilmingud (tahhüfülaksia). Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi kasutamisel täheldati järjekindlalt minimaalse FEV₁ väärtuse paranemist 83...95 ml võrra nädalatel 12, 36 ja 52 ning uuringu lõpus FF 92 mikrogrammiga võrreldes ($p<0,001$ 95% CI 52, 126 ml uuringu lõpus). 44%-l flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi grupi patsientidest esines ravi lõpus hea kontroll haigusnähtude üle (ACQ7 $\leq 0,75$) võrreldes 36% uuritavatega FF 92 mikrogrammi grupis ($p<0,001$ 05% CI 1,23, 1,82).

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kombinatsiooniga võrdlevad uuringud

24-nädalases uuringus (HZA113091) püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel demonstreeriti nii flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi manustamisel üks kord ööpäevas öhtuti kui salmeterooli/FP 50/250 mikrogrammi manustamisel kaks korda päevas kopsufunktsiooni paranemist ravieelsega võrreldes. 0...24 tunni FEV₁ kaalutud keskmise väärtuse kohandatud keskmine suurenemine ravi tulemusena, mis oli 341 ml (flutikasoonfuroaat/vilanterool) ja 377 ml (salmeterool/FP), näitas kopsufunktsiooni üldist paranemist 24 tunni jooksul mõlema ravi puhul. Kohandatud keskmine ravierinevus 37 ml gruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline ($p=0,162$). Minimaalse FEV₁ osas saavutasid flutikasoonfuroaadi/vilanterooli grupi uuritavad vähimruutude (LS) keskmise muutuse 281 ml ravieelsega võrreldes ning salmeterooli/FP grupi uuritavatel oli vastav muutus 300 ml; kohandatud keskmise väärtuse erinevus 19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) ei olnud statistiliselt oluline ($p=0,485$).

Võrdlusuuringuid ei ole läbi viidud salmeterooli/FP või teiste inhaleeritava kortikosteroidi/LABA kombinatsioonidega, et võrrelda asjakohaselt toimet astma ägenemistele.

Flutikasoonfuroaadi monoterapia

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring (FFA112059) hindas FF 92 mikrogrammi üks kord ööpäevas [$n=114$] ja FP 250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas [$n=114$] ohutust ja efektiivsust võrreldes platseeboga [$n=115$] püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel. Kõik uuritavad pidid olema kasutanud stabiilses annuses inhaleeritavat kortikosteroidi vähemalt 4 nädala jooksul enne 1. visiiti (skriiningvisiit) ning LABAde kasutamine ei olnud 1. visiidile eelneva 4 nädala jooksul lubatud. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli visiidil mõõdetud minimaalse (bronhodilataatori ja annuse manustamise eelse) FEV₁ muutus ravieelsest väärtusest raviperioodi lõpus. Teiseseks tulemusnäitajaks oli hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes 24-nädalase raviperioodi jooksul. 24. nädalal oli FF ja FP toimel minimaalne FEV₁ suurenemine vastavalt 146 ml (95% CI 36, 257 ml, $p=0,009$) ja 145 ml (95% CI 33, 257 ml, $p=0,011$) võrreldes platseeboga. Nii FF kui FP toimel suurenes 24-tunniste hooravimi vabade perioodide protsent vastavalt 14,8% (95% CI 6,9, 22,7, $p<0,001$) ja 17,9% (95% CI 10,0, 25,7, $p<0,001$) platseeboga võrreldes.

Provokatsioonitest allergeeniga

Kerge astmaga patsientidel läbi viidud korduvate annuste platseebokontrolliga, nelja uuringurühmaga, ristuva ülesehitusega uuringus (HZA113126) hinnati 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli bronhoprotektiivset toimet inhaleeritava allergeeni suhtes tekkivale varasele ja hilisele astmaatilisele reaktsioonile. Patsiendid randomiseeriti saama flutikasoonfuroaati/vilanterooli 92/22 mikrogrammi, flutikasoonfuroaati 92 mikrogrammi, vilanterooli 22 mikrogrammi või platseebot üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul, millele järgnes provokatsioonitest allergeeniga 1 tund pärast viimase annuse manustamist. Allergeenina kasutati kodutolmulesta, kassi kõõma või kase õietolmu; valik tehti individuaalsete skriiningtestide alusel. Järjestikuseid FEV₁ mõõtmistulemusi võrreldi enne provokatsioonitesti saadud väärtustega, mis mõõdeti pärast füsioloogilise lahuse inhalatsiooni (algväärtus). Üldiselt täheldati suurimat

toimet varasele astmaatilisele reaktsioonile flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi puhul võrreldes ainult FF 92 mikrogrammi või vilanterooli 22 mikrogrammiga. Nii flutikasoonfuroaat/vilanterool 92/22 mikrogrammi kui FF 92 mikrogrammi hoidsid praktiliselt ära hilise astmaatilise reaktsiooni tekke võrreldes ainult vilanterooliga. Flutikasoonfuroaat/vilanterool 92/22 mikrogrammi tagas oluliselt suurema kaitse allergeenist põhjustatud bronhide hüperreaktiivsuse eest võrreldes flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli monoterapiaga, hinnatuna 22. päeval tehtud metakoliini provokatsioonitesti alusel.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

KOKi kliiniline arendusprogramm sisaldas 12-nädalast (HZC113107), kahte 6-kuulist (HZC112206, HZC112207), kahte üheaastast (HZC102970, HZC102871) ja ühte > 1-aastast uuringut (SUMMIT). Need olid randomiseeritud kontrollitud uuringud KOKi kliinilise diagnoosiga patsientidel. Nendes uuringutes hinnati kopsufunktsiooni, hingeldust ning mõõdukaid ja raskeid ägenemisi.

Kuuekuulised uuringud

HZC112206 ja HZC112207 olid 24-nädalased randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrolliga, paralleelsete rühmadega uuringud, mis võrdlesid kombinatsiooni toimet ainult vilanterooli ja flutikasoonfuroaadiga ning platseeboga. Uuringus HZC112206 hinnati flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 46/22 mikrogrammi [n=206] ja flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi [n=206] efektiivsust võrreldes FF 92 mikrogrammi [n=206], vilanterooli 22 mikrogrammi [n=205] ja platseeboga [n=207], mida kõiki manustati üks kord ööpäevas. Uuringus HZC112207 hinnati flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi [n=204] ja flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 184/22 mikrogrammi [n=205] efektiivsust võrreldes FF 92 mikrogrammi [n=204], FF 184 mikrogrammi [n=203] ja vilanterooli 22 mikrogrammi [n=203] ning platseeboga [n=205], mida kõiki manustati üks kord ööpäevas.

Kõikidel patsientidel pidi olema skriiningu ajal suitsetamise anamnees vähemalt 10 pakkaastat; salbutamooli manustamise järgne FEV₁/FVC suhe $\leq 0,70$; salbutamooli manustamise järgne FEV₁ $\leq 70\%$ eeldatavast normist ning mMRC (*Modified Medical Research Council*) düspnoe skoor ≥ 2 (skaalal 0...4). Uuringutes HZC112206 ja HZC112207 oli skriiningu ajal keskmine bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ vastavalt 42,6% ja 43,6% eeldatavast normist ning keskmine obstruktsiooni pöördumus 15,9% ja 12,0%. Mõlemas uuringus olid esmased kaastulemusnäitajad kaalutud keskmine FEV₁ nullist 4 tunnini pärast annuse manustamist 168. päeval ning annuse-eelse minimaalse FEV₁ muutus algväärtusest 169. päeval.

Mõlema uurigu kombineeritud analüüs näitas kopsufunktsiooni kliiniliselt märkimisväärset paranemist flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi kasutamisel. 169. päeval oli flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi ja vilanterooli toimel kohandatud keskmine minimaalne FEV₁ platseeboga võrreldes suurenenud vastavalt 129 ml (95% CI: 91, 167 ml, p<0,001) ja 83 ml (95% CI: 46, 121 ml, p<0,001) võrra. Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi toimel suurenes minimaalne FEV₁ vilanterooliga võrreldes 46 ml võrra (95% CI: 8, 83 ml, p=0,017). 168. päeval suurenes flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi ja vilanterooli toimel kohandatud keskmine FEV₁ 0...4 tunni kaalutud keskmine platseeboga võrreldes vastavalt 193 ml (95% CI: 156, 230 ml, p<0,001) ja 145 ml (95% CI: 108, 181 ml, p<0,001) võrra. Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi toimel suurenes kohandatud keskmine FEV₁ 0...4 tunni kaalutud keskmine 148 ml võrra ainult flutikasoonfuroaadiga võrreldes (95% CI: 112, 184 ml, p<0,001).

12-kuulised uuringud

Uuringud HZC102970 ja HZC102871 olid 52-nädalased randomiseeritud, topeltpimedad, paralleelsete rühmadega uuringud, mis võrdlesid 184/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli, 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ja 46/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli toimet 22 mikrogrammi vilanterooli toimega, mida kõiki manustati üks kord ööpäevas, nende mõju mõõdukate/rasketes ägenemiste aastasele esinemissagedusele KOKiga uuritavatel, kellel oli suitsetamise anamnees vähemalt 10 pakkaastat, salbutamooli manustamise järgne FEV₁/FVC suhe $\leq 0,70$ ja salbutamooli manustamise järgne FEV₁ $\leq 70\%$ eeldatavast normist ning kellel oli 1. visiidile eelnenud 12 kuu jooksul esinenud ≥ 1 KOKi ägenemine, mis vajab ravi antibiootikumide ja/või suukaudsete kortikosteroididega või

haiglaravi. Esmane tulemusnäitaja oli mõõdukate ja raskete ägenemiste aastane esinemissagedus. Mõõdukaid/raskeid ägenemisi määratleti kui sümptomite süvenemist, mis vajasid ravi suukaudsete kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega või hospitaliseerimist. Mõlemas uuringus oli 4-nädalane sissejuhatav periood, mille jooksul kõik uuritavad said avatud uuringus salmeterooli/flutikasoonpropionaati 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, et standardiseerida KOKi farmakoteraapia ja stabiliseerida haigus enne randomiseerimist 52 nädalaks pimeuuringu ravimit saama. Enne sissejuhatavat perioodi jätsid uuritavad ära eelnevalt kasutatud KOKi ravimid peale lühitoimeliste bronhodilataatorite. Raviperioodi jooksul ei olnud lubatud inhaleeritavate pikatoimeliste bronhodilataatorite (beeta₂-agonistide ja antikoliinergiliste ravimite), ipratroopiumi/salbutamooli kombinatsioonpreparaatide, suukaudsete beeta₂-agonistide ja teofüllüüni preparaate samaaegne kasutamine. Suukaudsete kortikosteroidide ja antibiootikumide kasutamine oli lubatud KOKi ägenemiste raviks vastavalt asjakohastele ravijuhistele. Uuringute kestel kasutasid uuritavad salbutamooli vastavalt vajadusele.

Mõlema uuringu tulemused näitasid, et 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli üks kord ööpäevas kasutamise tulemuseks oli mõõdukate/raskete KOKi ägenemiste madalam aastane esinemissagedus kui vilanterooli puhul (tabel 2).

Tabel 2: Ägenemiste esinemissageduse analüüs pärast 12 ravikuud

Tulemusnäitaja	HZC102970		HZC102871		HZC102970 ja HZC102871 kombineeritult	
	Vilanterool 1 (n=409)	Flutikasoon-furoaat/vilanterool 92/22 (n=403)	Vilanterool (n=409)	Flutikasoon-furoaat/vilanterool 92/22 (n=403)	Vilanterool (n=818)	Flutikasoon-furoaat/vilanterool 92/22 (n=806)
Mõõdukad ja rasked ägenemised						
Kohandatud keskmine aastane esinemissagedus	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Suhe vs. VI		0,79		0,66		0,73
95% CI		(0,64,0,97)		(0,54, 0,81)		(0,63, 0,84)
p-väärtus		0,024		<0,001		<0,001
% vähenemine		21		34		27
95% CI		(3, 36)		(19,46)		(16, 37)
Aastase arvu absoluutne erinevus vs. VI		0,24		0,36		0,30
95% CI		(0,03, 0,41)		(0,20, 0,48)		(0,18, 0,41)
Aeg esimese ägenemiseni: Riski suhtarv (95% CI)		0,80		0,72		0,76
(95% CI)		(0,66, 0,99)		(0,59, 0,89)		(0,66, 0,88)
% riski vähenemine		20		28		24
p-väärtus		0,036		0,002		p<0,001

Uuringute HZC102970 ja HZC102871 kombineeritud analüüs 52. nädalal näitas kohandatud keskmise minimaalse FEV₁ paranemist (42 ml 95% CI: 19, 64 ml, p<0,001), kui 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaati/vilanterooli võrreldi 22 mikrogrammi vilanterooliga. Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 24 tunni bronhe lõõgastav toime püsis alates esimesest annusest üheaastase raviperioodi kestel ilma toime nõrgenemise (tahhüfülaksia) ilminguteta.

Üldiselt esinesid kahes uuringus kombineeritud skriiningu ajal kardiovaskulaarne anamnees/riskifaktorid 2009 patsiendil (62%). Kardiovaskulaarse anamneesi/riskifaktorite esinemissagedus oli ravigruppide lõikes sarnane. Kõige enam esines patsientidel hüpertensiooni (46%), millele järgnesid hüperkolesteroleemia (29%) ja diabeet (12%). Selles alagrupis täheldati sarnast toimet mõõdukate ja raskete ägenemiste vähendamisel nagu üldpopulatsioonis. Kardiovaskulaarse anamneesi/riskifaktoritega patsientidel oli 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi kasutamise tulemusena mõõdukate/raskete KOKi ägenemiste aastane esinemissagedus oluliselt väiksem kui vilanterooli puhul (kohandatud keskmine aastane esinemissagedus vastavalt 0,83 ja 1,18, 30% vähenemine (95% CI 16, 42%, $p < 0,001$)). Paranemist täheldati selles alagrupis ka 52. nädalal, kui võrreldi 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ja 22 mikrogrammi vilanterooli toimet minimaalse FEV₁ väärtuse kohandatud keskmisele (44 ml 95% CI: 15, 73 ml, $p = 0,003$).

> 1-aastase kestusega uuringud

SUMMIT oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime uuring, milles 16 485 patsiendil võrreldi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 µg annuse toimet elulemusele platseeboga võrreldes. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kõikidest põhjustest tingitud suremus ja teisene tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarsete toimete (raviaegne kardiovaskulaarne suremus, müokardiinfarkt, insult, ebastabiilne stenokardia või transitoorne isheemiline atakk) koondnäitaja.

Enne randomiseerimist pidid uuritavat uuringu alguses lõpetama KOKi senise ravi, milleks olid pikatoimelised bronhodilataatorid pluss inhaleeritavad kortikosteroidid (28% patsientidest), ainult pikatoimelised bronhodilataatorid (11%) ja ainult inhaleeritavad kortikosteroidid (4%). Seejärel randomiseeriti uuritavad kasutama kas flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 µg annust, flutikasoonfuroaadi 92 µg annust, vilanterooli 22 µg annust või platseebot ning uuritavad kasutasid ravi keskmiselt 1,7 aastat (SD = 0,9 aastat).

Uuritavatel oli mõõdukas KOK (bronhodilataatori manustamise järgne keskmine eeldatav FEV₁ oli 60% [SD = 6%]) ja anamneesis kardiovaskulaarne haigus või kardiovaskulaarse haiguse suurenenud risk. Uuringule eelneva 12 kuu jooksul ei esinenud KOKi ägenemisi 61% uuritavatest; 39% uuritavates teatas ≥ 1 KOKi mõõdukast/raskest ägenemisest.

Kõikidest põhjustest tingitud suremus oli flutikasoonfuroaadi/vilanterooli rühmas 6,0%, platseeborühmas 6,7%, flutikasoonfuroaadi rühmas 6,1% ja vilanterooli rühmas 6,4%. Ekspositsioonile kohandatud kõikidest põhjustest tingitud suremus oli 100 patsiendiaasta kohta flutikasoonfuroaadi/vilanterooli rühmas 3,1% aastas, platseeborühmas 3,5% aastas, flutikasoonfuroaadi rühmas 3,2% aastas ja vilanterooli rühmas 3,4% aastas. Suremuse risk flutikasoonfuroaadi/vilanterooli rühmas ei erinenud oluliselt platseeborühmast (HR 0,88; 95% CI: 0,74 kuni 1,04; $p = 0,137$), flutikasoonfuroaadi rühmast (HR 0,96; 95% CI: 0,81 kuni 1,15; $p = 0,681$) ega vilanterooli rühmast (HR 0,91; 95% CI: 0,77 kuni 1,09; $p = 0,299$).

Kardiovaskulaarsete toimete koondnäitaja esinemise risk flutikasoonfuroaadi/vilanterooli rühmas ei erinenud oluliselt platseeborühmast (HR 0,93; 95% CI: 0,75 kuni 1,14), flutikasoonfuroaadi rühmast (HR 1,03; 95% CI: 0,83 kuni 1,28) ega vilanterooli rühmast (HR 0,94; 95% CI: 0,76 kuni 1,16).

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kombinatsioonidega võrdlevad uuringud

12-nädalases uuringus (HZC113107) KOKiga patsientidel ilmnas kopsufunktsiooni paranemine ravieelsega võrreldes nii 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli manustamisel üks kord ööpäevas hommikul kui salmeterooli/FP 50/500 mikrogrammi manustamisel kaks korda ööpäevas. 0...24 tunni FEV₁ kaalutud keskmise väärtuse kohandatud keskmine suurenemine, mis oli 130 ml (flutikasoonfuroaat/vilanterool) ja 108 ml (salmeterool/FP) ravi tulemusena, näitas kopsufunktsiooni üldist paranemist 24 tunni jooksul mõlema ravi puhul. Kohandatud keskmine ravierinevus 22 ml (95% CI: -18, 63 ml) gruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,282$). Minimaalse FEV₁ kohandatud keskmine muutus ravieelsega võrreldes oli 85. päeval 111 ml flutikasoonfuroaadi/vilanterooli grupis ja 88 ml salmeterooli/FP grupis; erinevus 23 ml (95% CI: -20, 66) ravigruppide vahel ei olnud kliiniliselt ega statistiliselt oluline ($p = 0,294$).

Ei ole läbi viidud võrdlusuuringuid salmeterooli/FP või teiste bronhodilataatoritega, et asjakohaselt võrrelda toimet KOKi ägenemistele.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Revinty Ellipta'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOKi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Revinty Ellipta'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta astma korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli absoluutne biosaadavus inhalatsiooni teel manustades oli keskmiselt 15,2% ja 27,3%. Nii flutikasoonfuroaadi kui vilanterooli suukaudne biosaadavus oli madal, keskmiselt vastavalt 1,26% ja <2%. Madala suukaudse biosaadavuse tõttu on inhalatsiooni teel manustamise järgselt flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli süsteemne ekspositsioon peamiselt tingitud kopsudesse inhaleeritud annuse teatud osa imendumisest.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist jaotuvad flutikasoonfuroaat ja vilanterool ulatuslikult, keskmine jaotusruumala püsiseisundi faasis on vastavalt 661 l ja 165 l.

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool seonduvad erütrotsüütidega vähesel määral. *In vitro* oli flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli seonduvus inimese plasmavalkudega suur, keskmiselt vastavalt >99,6% ja 93,9%. *In vitro* ei vähenenud plasmavalkudega seonduvuse ulatus neeru- või maksakahjustusega uuritavatel.

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool on P-glükoproteiini (P-gp) substraadid, kuid flutikasoonfuroaadi/vilanterooli manustamisel koos P-gp inhibiitoritega ei muutu tõenäoliselt flutikasoonfuroaadi või vilanterooli süsteemne ekspositsioon, sest mõlemad on hästi imenduvad molekulid.

Biotransformatsioon

In vitro andmete alusel vahendab nii flutikasoonfuroaadi kui vilanterooli põhilisi metabolismi radu inimesel peamiselt CYP3A4.

Flutikasoonfuroaat metaboliseerub peamiselt S-fluorometüülkarbotioaatrühma hüdrolüüsi teel metaboliitideks, millel on oluliselt väiksem kortikosteroidne aktiivsus. Vilanterool metaboliseerub peamiselt O-dealküülimise teel erinevateks metaboliitideks, millel on oluliselt väiksem β_1 - ja β_2 -agonisti aktiivsus.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist eritus flutikasoonfuroaat inimestel peamiselt metabolismi teel. Metaboliidid eritusid peaaegu täielikult väljaheitega, uriiniga eritus alla 1% radioaktiivselt märgistatud annusest.

Inimestel läbi viidud radioaktiivselt märgistatud ravimi suukaudse manustamise uuringus eritus vilanterool pärast suukaudset manustamist peamiselt metabolismi teel, metaboliidid eritusid uriini ja roojaga (vastavalt ligikaudu 70% ja 30% radioaktiivselt märgistatud annusest). Vilanterooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ühekordset inhalatsiooni oli keskmiselt 2,5 tundi. Vilanterooli kumulatsiooni toimiv poolväärtusaeg, mis määrati kindlaks vilanterooli korduvate 25-mikrogrammiste annuste inhaleerimisel, oli astmahaigetel 16,0 tundi ja KOKi haigetel 21,3 tundi.

Lapsed

Puuduvad annuse muutmise soovitusel noorukitel (alates 12 aasta vanusest).

Alla 12-aastastel patsientidel ei ole flutikasoonfuroaadi/vilanterooli farmakokineetikat uuritud. Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid (> 65-aastased)

Vanuse mõju flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli farmakokineetikale hinnati KOKi ja astma III faasi uuringutes. Puudusid tõendid vanuse (12...84 aastat) mõju kohta flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli farmakokineetikale astmahaigetel.

Puudusid tõendid vanuse mõju kohta flutikasoonfuroaadi farmakokineetikale KOKi haigetel, samal ajal kui uuritud vanusevahemikus 41...84 aastat täheldati vilanterooli $AUC_{(0-24)}$ suurenemist (37%). Madala kehakaaluga (35 kg) eakal isikul (vanuses 84 aastat) on vilanterooli prognoositav $AUC_{(0-24)}$ 35% kõrgem populatsiooni keskmisest (60-aastane KOKi haige kehakaaluga 70 kg), samal ajal kui C_{max} ei muutu. Need erinevused ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

Astma ja KOKiga isikutel puuduvad annuse muutmise soovitusel.

Neerukahjustus

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kliinilis-farmakoloogiline uuring näitas, et raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ei suurenenud olulisel määral flutikasoonfuroaadi või vilanterooli ekspositsioon, samuti ei olnud enam väljendunud kortikosteroidi ega beeta₂-agonisti süsteemsed toimed tervete isikutega võrreldes.

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Hemodialüüsi toimeid ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Pärast flutikasoonfuroaadi/vilanterooli korduvat manustamist 7 päeva jooksul täheldati maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh A, B või C) tervete isikutega võrreldes flutikasoonfuroaadi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (kuni kolm korda mõõdetuna $AUC_{(0-24)}$ alusel). Flutikasoonfuroaadi süsteemse ekspositsiooni suurenemisega mõõduka maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh B; flutikasoonfuroaat/vilanterool 184/22 mikrogrammi) kaasnes seerumi kortisoolisisalduse vähenemine keskmiselt 34% tervete isikutega võrreldes. Annuse järgi normaliseeritud flutikasoonfuroaadi süsteemse ekspositsioon oli sarnane mõõduka ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh B või C) uuritavatel.

Pärast flutikasoonfuroaadi/vilanterooli korduvat manustamist 7 päeva jooksul ei täheldatud vilanterooli süsteemse ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) olulist suurenemist kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh A, B või C).

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kombinatsioonil ei olnud kliiniliselt olulist mõju beeta-adrenergilistele süsteemsetele toimetele (südame löögisagedus või seerumi kaaliumisisaldus) kerge või mõõduka maksakahjustuse (vilanterool, 22 mikrogrammi) või raske maksakahjustuse (vilanterool, 12,5 mikrogrammi) korral tervete isikutega võrreldes.

Muud erigrupid

Astmaga uuritavate seas olid flutikasoonfuroaadi $AUC_{(0-24)}$ väärtused Ida-Aasia, Jaapani ja Kagu-Aasia päritolu uuritavatel (12...13% uuritavatest) keskmiselt 33...53% suuremad teiste etniliste gruppidega võrreldes. Samas puudusid tõendid selle kohta, et antud populatsioonis täheldatud suurema süsteemse ekspositsiooniga oleks kaasnenud suurem toime 24 tunni kortisooli eritumisele uriiniga. Aasia päritolu uuritavatel on vilanterooli prognoositav C_{max} keskmiselt 220...287% suurem ja $AUC_{(0-24)}$ võrreldav teistesse

etnilistesse gruppidesse kuuluvate uuritavatega. Samas puudusid andmed selle kohta, et suuremad vilanterooli C_{\max} väärtused põhjustaksid kliiniliselt olulisi toimeid südame löögisagedusele. KOKiga uuritavate seas olid flutikasoonfuroaadi $AUC_{(0-24)}$ väärtused Ida-Aasia, Jaapani ja Kagu-Aasia päritolu uuritavatel (13...14% uuritavatest) keskmiselt 23...30% suuremad valge rassi esindajatega võrreldes. Samas puudusid tõendid selle kohta, et antud populatsioonis täheldatud suurema süsteemse ekspositsiooniga oleks kaasnenum suurem toime 24 tunni kortisooli eritumisele uriiniga. Puudus rassi mõju vilanterooli farmakokineetiliste näitajatele KOKiga uuritavatel.

Sugu, kehakaal ja KMI

III faasi, mis hõlmas 1213 astmaga uuritavat (712 naist) ja 1225 KOKiga uuritavat (392 naist), populatsiooni farmakokineetilise analüüsi andmete põhjal puudusid tõendid soo, kehakaalu või KMI (kehamassiindeksi) mõju kohta flutikasoonfuroaadi farmakokineetikale.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 856 astmaga uuritavat (500 naist) ja 1091 KOKiga uuritavat (340 naist), puudusid tõendid soo, kehakaalu või KMI mõju kohta vilanterooli farmakokineetikale.

Soo, kehakaalu või KMI põhjal ei ole vaja annust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Flutikasoonfuroaadi või vilanterooli mittekliinilistes uuringutes täheldatud farmakoloogilised ja toksikoloogilised toimed oli sellised, mida tüüpiliselt seostatakse glükokortikosteroidide või beeta₂-agonistidega. Flutikasoonfuroaadi manustamisel kombinatsioonis vilanterooliga ei täheldatud olulisi uusi toksilisuse ilminguid.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Flutikasoonfuroaat

Flutikasoonfuroaat ei olnud genotoksiline standardsetes uuringutes ega kartsinogeenne eluaegse inhalatsiooni uuringutes rottidel või hiirtel ekspositsiooni väärtuste juures, mis on sarnased inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatuga (AUC põhjal).

Vilanterooltrifenataat

Genotoksilisuse uuringutes ei olnud vilanterool (alfa-fenüültsinnamaadina) ja trifenüüläädikhape genotoksilised, mis näitab, et vilanterool (trifenataadina) ei ole inimestel genotoksiline.

Kooskõlas teiste beeta₂-agonistide puhul saadud leidudega, põhjustas vilanterooltrifenataat eluaegse inhalatsiooni uuringutes proliferatiivseid toimeid emaste rottide ja hiirte reproduktiivorganites ja roti hüpofüüsis. Rottidel või hiirtel ei täheldatud kasvajate esinemissageduse suurenemist ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt 2 ja 30 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatust (AUC põhjal).

Reproduktsioonitoksilisus

Flutikasoonfuroaat

Pärast flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli kombineeritud manustamist inhalatsiooni teel olid rottidel täheldatud toimed sarnased ainult flutikasoonfuroaadi kasutamisel täheldatud toimetega. Flutikasoonfuroaat ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeenne, kuid põhjustas emasloomale toksiliste annuste puhul rottidel hilinevad arengut ja aborte küülikutel. Puudus toime rottide arengule ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 3 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatud väärtustest (AUC põhjal).

Vilanterooltrifenataat

Vilanterooltrifenataat ei olnud rottidele teratogeenne. Inhalatsiooni uuringutes küülikutel põhjustas vilanterooltrifenataat toimeid, mis olid sarnased teiste beeta₂-agonistide puhul täheldatuga (suulaelõhe, avatud silmalaud, rinnaku arenguhäired ja jäsemete fleksioon/malrotatsioon). Subkutaansel manustamisel puudusid toimed ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 84 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatud väärtustest (AUC põhjal).

Nii flutikasoonfuroaadil kui vilanterooltrifenataadil puudus ebasoodne toime rottide fertiilsusele või pre- ja postnataalsele arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat
Kõlblikkusaeg peale aluse avamist: 6 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Kui inhalaatorit säilitatakse külmkapis, peab seda enne kasutamist vähemalt tund aega hoidma toatemperatuuril.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Kasutada 6 nädala jooksul pärast aluse esmakordset avamist.

Etiketile selleks ettenähtud kohta kirjutada kuupäev, mil inhalaator tuleb ära visata. Kuupäev tuleb lisada niipea, kui inhalaator on aluselt eemaldatud.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalaator koosneb helehallist korpusest, kollasest huuliku kaanest ja annuselugejast, mis on pakendatud fooliumlaminaadist alusele, mis sisaldab kuivatusaine pakikest. Alus on hermeetiliselt suletud eemaldatava fooliumkattega.

Inhalaator sisaldab kahte alumiiniumfooliumlaminaadist riba 14 või 30 annusega.

Inhalaator on mitmekomponendiline seade, mille valmistamisel kasutatud materjalid on polüpropüleen, kõrgtihe polüetüleen, polüoksümetüleen, polübutüleen-tereftalaat, akrüülnitriilbutadienstüreen, polükarbonaat ja roostevaba teras.

Pakendi suurused: 14 või 30 annust sisaldavad inhalaatorid. Multipakendis on 3 x 30 annusega inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutamissjuhend vt lõik 4.2.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Limited.

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

EU/1/14/929/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. mai 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav pihustatud annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 184 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina). See vastab doseeritud annusele 200 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 25 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga pihustatud annus sisaldab ligikaudu 25 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud inhalatsioonipulber
(Inhalatsioonipulber).

Valge pulber helehallis inhalaatoris, millel on kollane huuliku kate ja annuselugeja.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

Revinty Ellipta on näidustatud astma regulaarseks raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kui pikatoimelise beeta₂-agonisti ja inhaleeritava kortikosteroidi kombinatsioonpreparaadi kasutamine on sobiv:

- patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta₂-agonistid ei taga piisavat kontrolli astmanähtude üle.

4.3 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Astma

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Üks Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammi inhalatsioon üks kord ööpäevas.

Patsientidel ilmneb kopsufunktsiooni paranemine tavaliselt 15 minuti jooksul pärast Revinty Ellipta inhaleerimist. Samas tuleb patsienti teavitada sellest, et astmanähtude kontrolli all hoidmiseks tuleb ravimit kasutada regulaarselt iga päev ja kasutamist tuleb jätkata isegi juhul, kui sümptomid puuduvad.

Kui annuste vahelisel ajal tekivad sümptomid, tuleb kiire toime saavutamiseks manustada inhaleeritavat lühitoimelist beeta₂-agonisti.

Revinty Ellipta algannust 92/22 mikrogrammi tuleks kaaluda täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kes vajavad väikeses või keskmises annuses inhaleeritavat kortikosteroidi kombinatsioonis pikatoimelise beeta₂-agonistiga. Kui Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammi ei taga piisavat kontrolli haigusnähtude üle, võib annust suurendada 184/22 mikrogrammini, mis võib viia astma kontrolli täiendava paranemiseni.

Tervishoiutöötaja peab patsiente regulaarselt uuesti hindama, et kasutatav flutikasoonfuroaadi/vilanterooli tugevus oleks optimaalne ja seda tohib muuta ainult arsti korraldusel. Annust tuleb järk-järgult vähendada väikseima annuseni, mille puhul püsib tõhus kontroll haigusnähtude üle.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammi kasutamist tuleks kaaluda täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kes vajavad suuremas annuses inhaleeritavat kortikosteroidi kombinatsioonis pikatoimelise beeta₂-agonistiga.

Maksimaalne soovitatav annus on Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammi üks kord ööpäevas.

Astmaga patsientidele tuleb määrata Revinty Ellipta tugevus, mis sisaldab nende haiguse raskusele vastavas annuses flutikasoonfuroaati (FF). Arstid peavad olema teadlikud sellest, et astmaga patsientidel on flutikasoonfuroaati (FF) annusel 100 mikrogrammi üks kord ööpäevas ligikaudu samaväärne toime nagu flutikasoonpropionaadi (FP) annusel 250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, samal ajal kui FF annusel 200 mikrogrammi üks kord ööpäevas on ligikaudu samaväärne toime nagu FP annusel 500 mikrogrammi kaks korda ööpäevas.

Alla 12-aastased lapsed

Revinty Ellipta ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta astma näidustusel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge, keskmise ja raske maksakahjustusega isikutel läbi viidud uuringud on näidanud flutikasoonfuroaadi süsteemse ekspositsiooni (nii C_{max} kui AUC) suurenemist (vt lõik 5.2).

Ettevaatlik peab olema maksakahjustusega patsientide ravimisel, kellel võib olla suurem risk kortikosteroididega seotud süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks.

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on maksimaalne annus 92/22 mikrogrammi (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Revinty Ellipta on ette nähtud ainult inhalatsiooni teel manustamiseks.

Ravimit tuleb manustada iga päev samal kellaajal.

Arst teeb lõpliku otsuse selle kohta, kas ravimit manustatakse hommikul või õhtul.

Kui annus jääb manustamata, tuleb järgmine annus manustada tavalisel ajal järgmisel päeval.

Kui inhalaatorit hoitakse külmkapis, peab sellel laskma saavutada toatemperatuuri vähemalt tunni jooksul enne kasutamist.

Pärast inhalatsiooni peavad patsiendid suud veega loputama ilma vett alla neelamata.

Inhalaatori esmakordsel kasutamisel ei ole vaja kontrollida, kas see on töökorras, samuti ei ole seda vaja eriviisil kasutamiseks ette valmistada. Järgida tuleb samm-sammulisi juhiseid.

Ellipta inhalaator on pakendatud alusele, mis sisaldab niiskuse sidumiseks kuivatusaine kotikest. Pärast pakendi avamist tuleb kuivatusaine kotike ära visata.

Patsienti tuleb juhendada, et ta ei avaks alust enne, kui on valmis annust inhaleerima.

Kui inhalaator eemaldatakse aluselt, on see „suletud“ asendis. Inhalaatori etiketile selleks ettenähtud kohta tuleb kirjutada „Kasutada kuni“ kuupäev. „Kasutada kuni“ kuupäev on 6 nädalat pärast aluse avamise kuupäeva. Pärast seda kuupäeva ei tohi inhalaatorit enam kasutada. Aluse võib ära visata pärast selle esmakordset avamist.

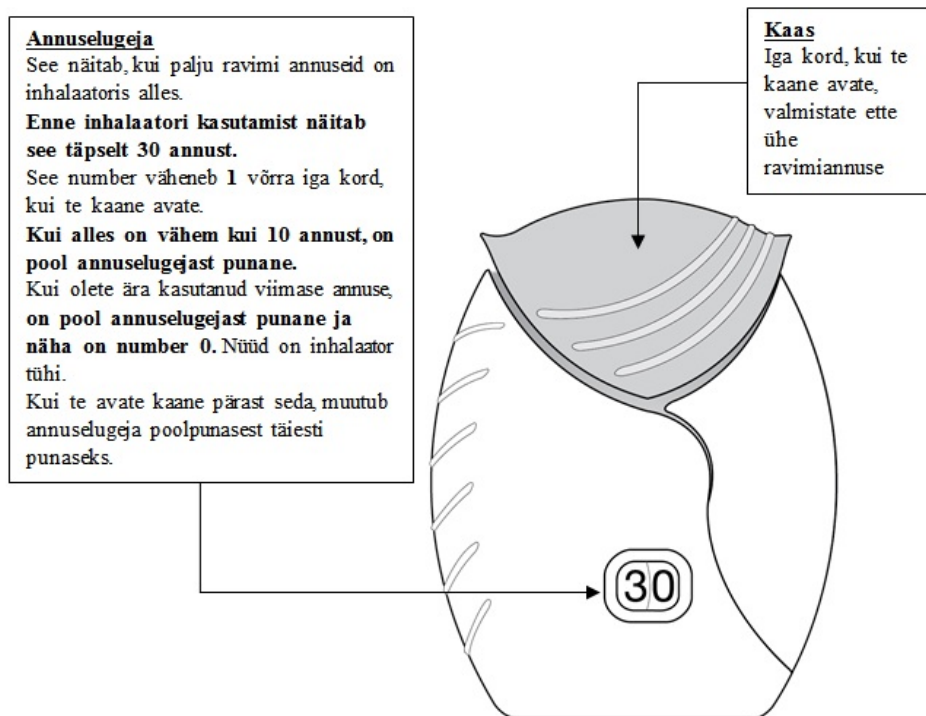
30 annust sisaldava Ellipta inhalaatori kohta allpool toodud samm-sammulised juhised kehtivad ka 14 annust sisaldava Ellipta inhalaatori kasutamisel.

Kasutamisyjuhend

1. Enne alustamist lugege läbi järgnev teave

Kui inhalaatori kaas avatakse ja suletakse ilma ravimit inhaleerimata, läheb annus kaduma. See annus jääb turvaliselt inhalaatorisse alles, kuid seda ei saa enam manustada.

Ühe inhalatsiooniga ei ole võimalik kogemata manustada liiga palju ravimit või kahekordset annust.



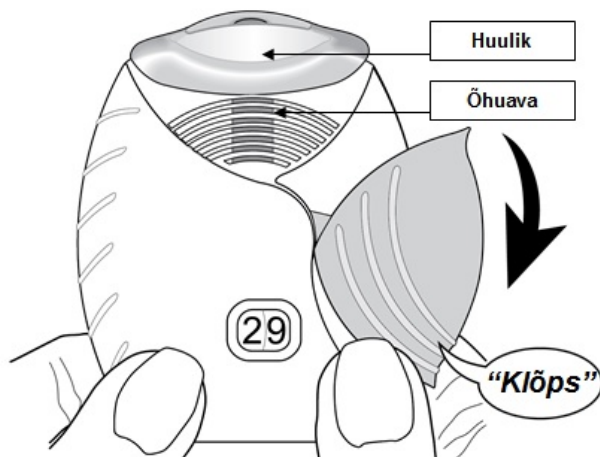
2. Kuidas annust ette valmistada

Kui olete valmis annust manustama, avage kaas. **Ärge inhalaatorit raputage.**

Lükake kaas alla, kuni kostub „klõps“.

Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis. Selle kinnituseks väheneb number annuselugejal 1 võrra.

Kui „klõpsu“ kuuldes number annuselugejal ei vähene, siis inhalaator ravimit ei väljasta. Minge sellega nõu küsimiseks tagasi apteeki.



Kuidas ravimit inhaleerida

Hoidke inhalaatorit suust eemal ja hingake välja nii sügavalt kui on mugav.

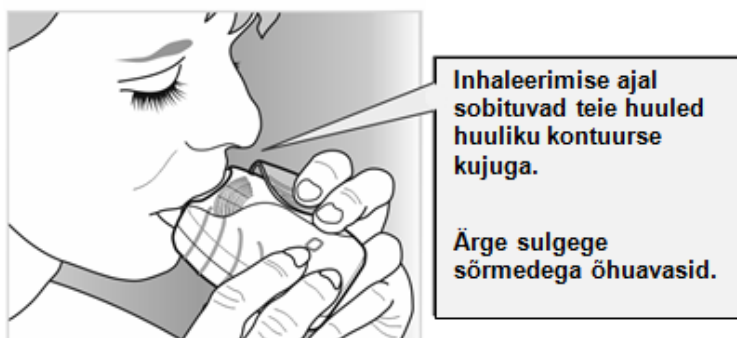
Ärge hingake välja inhalaatorisse.

Pange huulik huulte vahele ja sulgege huuled tihedalt selle ümber.

Ärge sulgege sõrmedega õhuavasid.

Hingake üks kord pikalt, ühtlaselt ja sügavalt sisse. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik (vähemalt 3...4 sekundit).

- Eemaldage inhalaator suust.
- Hingake aeglaselt ja rahulikult välja.



Te ei pruugi tunda ravimit ega selle maitset, isegi kui kasutate inhalaatorit õigesti.

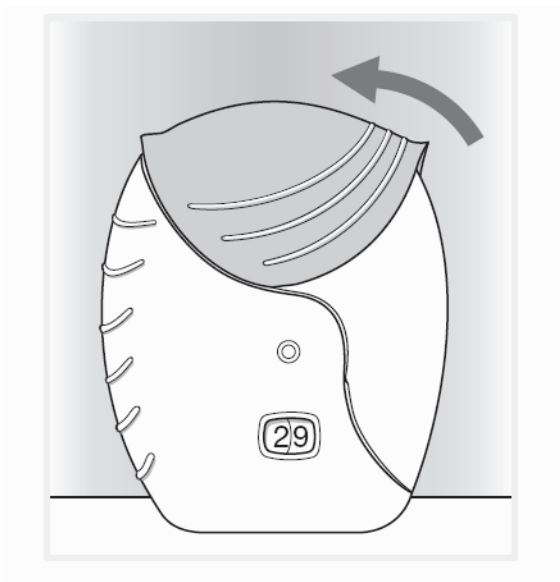
Kui soovite huulikut puhastada, kasutage selleks kuiva pabersalvrätti enne kaane sulgemist.

Sulgege inhalaator ja loputage suud

Lükake kaas ülespoole nii kaugele kui võimalik, et huulik katta.

Pärast inhalaatori kasutamist loputage suud veega.

Nii tekivad väiksema tõenäosusega sellised kõrvaltoimed nagu suu või kurgu valulikkus.



4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigis 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Haiguse süvenemine

Flutikasoonfuroaati/vilanterooli ei tohi kasutada ägedate astmanähtude raviks, sellisel juhul tuleb kasutada lühitoimelist bronhodilataatorit. Lühitoimeliste bronhodilataatorite suurenenud kasutamine sümptomite leevendamiseks näitab seisundi halvenemist ning patsiendi seisundit peab hindama arst.

Patsiendid ei tohi astma ravi flutikasoonfuroaadi/vilanterooliga lõpetada ilma arstliku järelevalveta, sest pärast ravi lõpetamist võivad sümptomid uuesti tekkida.

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kasutamise ajal võivad tekkida astmaga seotud kõrvaltoimed ja ägenemised. Patsiente tuleb juhendada, et nad jätkaksid ravi, kuid pöörduksid arsti poole, kui astmanähud ei ole kontrolli all või süvenevad pärast Revinty Ellipta'ga ravi alustamist.

Paradoksaalne bronhospasm

Tekkida võib paradoksaalne bronhospasm, mis väljendub kohe pärast ravimi inhaleerimist vilistava hingamise süvenemisena. Selle raviks tuleb otsekohe manustada lühitoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit. Revinty Ellipta kasutamine tuleb otsekohe katkestada, hinnata patsiendi seisundit ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Kardiovaskulaarsed toimed

Sümpatomimeetiliste ravimite, kaasa arvatud Relvar Ellipta kasutamisel on täheldatud kardiovaskulaarseid toimeid, näiteks südame rütmihäireid nagu supraventrikulaarne tahhükardia ja ekstrasüstoolia. Mõõduka KOKi ja kardiovaskulaarsete haiguste anamneesi või kardiovaskulaarsete haiguste suurema riskiga patsientidega tehtud platseebokontrolliga uuringus puudus flutikasoonfuroaati/vilanterooli kasutanud patsientidel kardiovaskulaarsete toimete riski suurenemine platseeboga võrreldes (vt lõik 5.1). Siiski peab flutikasoonfuroaati/vilanterooli kasutama ettevaatlikult patsientidel, kellel on raske kardiovaskulaarne haigus või südame rütmihäired, türeotoksikoos, korrigeerimata hüpokaleemia või eelsoodumus seerumi kaaliumisisalduse vähenemiseks.

Maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel tuleb kasutada 92/22-mikrogrammist annust ning patsiente tuleb jälgida kortikosteroididega seotud süsteemsete kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Kortikosteroidide süsteemsed toimed

Inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel võivad ilmneda süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Süsteemsete toimete teke on palju vähem tõenäoline kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on Cushingi sündroom, Cushingi sündroomile sarnased sümptomid, neerupealiste funktsiooni pärssimine, luu mineraalse tiheduse vähenemine, kasvupeetus lastel ja noorukitel, katarakt ja glaukoom ning harvem erinevad psühholoogilised või käitumuslikud muutused, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel).

Flutikasoonfuroaati/vilanterooli tuleb ettevaatlikult kasutada kopsutuberkuloosi või krooniliste või ravimata infektsioonidega patsientidel.

Nägemishäired

Süsteemsete ja toopiliste kortikosteroidide kasutamisel võivad tekkida nägemishäired. Kui patsiendil tekivad sümptomid nagu ähmane nägemine või muud nägemishäired, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde võimalike põhjuste hindamiseks, milleks võivad olla katarakt, glaukoom või harvaesinevad haigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia, millest on teatatud pärast süsteemsete ja toopiliste kortikosteroidide kasutamist.

Hüperglükeemia

Diabeetikutel on kirjeldatud veresuhkru taseme tõusu ning sellega tuleb arvestada ravimi määramisel diabeedi anamneesiga patsientidele.

Pneumoonia KOKiga patsientidel

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitud KOK-iga patsientidel on täheldatud pneumoonia, sealhulgas haiglaravi vajava pneumoonia esinemissageduse suurenemist. Leitud on mõningaid tõendeid pneumoonia tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, aga seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad veenvad kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidpreparaatide klassisiseste erinevuste kohta seoses pneumoonia tekkeriski raskusastmega.

Arstid peavad jääma valvsaks võimaliku pneumoonia tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selliste infektsioonide kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemise sümptomitega.

KOK-iga patsientide pneumoonia tekkeriski tegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammi ei ole näidustatud KOKiga patsientidele. Annusel 184/22 mikrogrammi puudub lisatoime 92/22-mikrogrammise annusega võrreldes ning suurenda võib risk kortikosteroididega seotud süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.8).

Pneumoonia astmaga patsientidel

Suurema annuse kasutamisel esines astmahaigetel sageli pneumooniat. Pneumoonia esinemissagedus 184/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaati/vilanterooli saanud astmaga patsientidel oli arvuliselt suurem kui 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaati/vilanterooli või platseebot saanutel (vt lõik 4.8). Riskifaktoreid ei ole tuvastatud.

Abiained

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliselt oluliste koostoimete teke flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ei ole tõenäoline inhalatsiooni teel manustamise järgselt saavutatavate madalate plasmakontsentratsioonide tõttu.

Koostoimed beetablokaatoritega

Beeta₂-adrenoblokaatorid võivad nõrgestada või antagoniseerida beeta₂-agonistide toimet. Mitteselektiivsete ja selektiivsete beeta₂-adrenoblokaatorite samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui nende kasutamiseks on tungivad põhjused.

Koostoimed CYP3A4 inhibiitoritega

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool metaboliseeruvad mõlemad kiiresti ulatuslikul esmasel maksapassaažil, mida vahendab maksaensüüm CYP3A4.

Ettevaatlik peab olema manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir, kobitsistaati sisaldavad ravimid), sest suurenda võib nii flutikasoonfuroaadi kui ka vilanterooli süsteemne ekspositsioon. Koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu kaalub üles süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimete suurenemise ohu ning sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes. Tervetel isikutel viidi läbi korduvate annustega CYP3A4 ravimite koostoime uuring, kus kasutati flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kombinatsiooni (184/22 mikrogrammi) ja tugevat CYP3A4 inhibiitorit ketokonasooli (400 mg). Koosmanustamise tulemusena suurenesid flutikasoonfuroaadi keskmised AUC₍₀₋₂₄₎ ja C_{max} väärtused vastavalt 36% ja 33%. Flutikasoonfuroaadi ekspositsiooni suurenemist seostati seerumi kortisoolisisalduse 0...24 tunni kaalutud keskmise 27% vähenemisega. Koosmanustamise tulemusena suurenesid vilanterooli keskmised AUC₍₀₋₁₎ ja C_{max} väärtused vastavalt 65% ja 22%. Vilanterooli ekspositsiooni suurenemist ei seostatud beeta₂-agonistiga seotud süsteemsete toimete suurenemisega südame löögisagedusele, vere kaaliumisisaldusele või QTcF intervallile.

Koostoimed P-glükoproteiini inhibiitoritega

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool on mõlemad P-glükoproteiini (P-gp) substraadid. Kliinilis-farmakoloogilises uuringus tervete isikutega, kellele manustati samaaegselt vilanterooli ja tugevat P-gp ja mõõdukat CYP3A4 inhibiitorit verapamiili, ei ilmnenud olulist mõju vilanterooli farmakokineetikale. Kliinilis-farmakoloogilisi uuringuid spetsiifilise P-gp inhibiitori ja flutikasoonfuroaadiga ei ole läbi viidud.

Sümpatomimeetilised ravimid

Teiste sümpatomimeetiliste ravimite samaaegsel manustamisel (üksinda või osana kombinatsioonravist) võivad sageneda flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kõrvaltoimed. Revinty Ellipta't ei tohi kasutada koos teiste pikatoimeliste beeta₂-agonistidega või pikatoimelisi beeta₂-agoniste sisaldavate ravimpreparaatidega.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ravimi kontsentratsioonide puhul, mis ei ole kliiniliselt asjakohased (vt lõik 5.3). Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooltrifenataadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli manustamist rasedale tuleks kaaluda vaid juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Flutikasoonfuroaadi või vilanterooltrifenataadi ja/või metaboliitide rinnapiima eritumise kohta ei ole piisavalt andmeid. Samas on teisi kortikosteroide ja beeta₂-agoniste leitud rinnapiimast (vt lõik 5.3). Riski rinnapiimatoidul vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi flutikasoonfuroaadi/vilanterooliga, arvestades rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Inimestelt saadud fertiilsusandmed puuduvad. Loomkatsetes ei ilmnenud flutikasoonfuroaadi/vilanterooltrifenataadi toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flutikasoonfuroaadil või vilanteroolil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.9 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooliga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse määramisel kasutati andmeid suurtest astma ja KOKi kliinilistest uuringutest. Astma kliinilises arendusprogrammis kaasati kõrvaltoimete kombineeritud hindamiseks kokku 7034 patsienti. KOKi kliinilises arendusprogrammis kaasati kõrvaltoimete kombineeritud hindamiseks kokku 6237 patsienti.

Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli puhul kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu ja nasofarüngiit. Välja arvatud pneumoonia ja luumurdude osas, oli ohutusprofiil astma ja KOKiga patsientidel sarnane. Kliinilistes uuringutes täheldati pneumooniat ja luumurde sagedamini KOKi haigetel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime(d)	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia* Ülemiste hingamisteede infektsioon Bronhiit Gripp Suuõõne ja neelu kandidiaas	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia, angioödeem, lööve ja urtikaaria	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu Treemor	Väga sage Harv
Silma kahjustused	Ähmane nägemine (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Ärevus	Harv
Südame häired	Ekstrasüstolid Südamepekslemine Tahhükardia	Aeg-ajalt Harv Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit Paradoksaalne bronhospasm Suu-neelu valu Sinusiit Farüngiit Nohu Köha Häälekähedus	Väga sage Harv Sage
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu Seljavalu Luumurrud** Lihaskrambid	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage

*, ** Vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

* *Pneumoonia* (vt lõik 4.4)

Kahe ühesuguse üheaastase uuringu (mööduka kuni raske KOKi haigetel (bronhodilataatori manustamise järgne keskmine eeldatav FEV₁ väärtus oli 45%, standardhälve (SD) 13%), kellel oli eelneva aasta jooksul olnud ägenemine, n = 3255) kombineeritud analüüsi põhjal oli pneumoonia juhtude arv 1000 patsiendiaasta kohta 97,9 FF/VI 184/22, 85,7 FF/VI 92/22 ja 42,3 VI 22 grupis. Raskekujulise pneumoonia juhtude arv 1000 patsiendiaasta kohta oli vastavalt 33,6, 35,5 ja 7,6, samal ajal kui tõsise pneumoonia juhtude arv 1000 patsiendiaasta kohta oli 35,1 FF/VI 184/22, 42,9 FF/VI 92/22, 12,1 VI 22 puhul. Viimasena oli surmaga lõppenud pneumoonia ekspositsiooni järgi kohandatud juhtude arv 8,8 FF/VI 184/22 *versus* 1,5 FF/VI 92/22 ja 0 VI 22 puhul.

Mööduka KOKi (bronhodilataatori manustamise järgne keskmine eeldatav FEV₁ väärtus 60%, SD 6%) ja kardiovaskulaarse haiguse anamneesi või kardiovaskulaarse haiguse suurenenud riskiga patsientidel tehtud platseebokontrolliga uuringus (SUMMIT) oli pneumoonia esinemissagedus FF/VI, FF, VI ja platseebo rühmades järgmine: kõrvalnähud (6%, 5%, 4%, 5%); rasked kõrvalnähud (3%, 4%, 3%, 3%); pneumooniast tingitud raviaegsed surmajuhtumid (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); ekspositsioonile kohandatud määrad (1000 raviaasta kohta) olid järgmised: kõrvalnähud (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); rasked kõrvalnähud (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); pneumooniast tingitud raviaegsed surmajuhtumid (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

11 astma uuringu (7034 patsienti) kombineeritud analüüsi põhjal oli pneumoonia esinemissagedus 1000 patsiendiaasta kohta 18,4 FF/VI 184/22 *versus* 9,6 FF/VI 92/22 ja 8,0 platseebo grupis.

** *Luumurrud*

Kahes ühesuguses 12-kuulises uuringus kokku 3255 KOKiga patsiendil oli luumurdude esinemissagedus üldiselt madal kõikides ravigruppides, suurema esinemissagedusega kõikides Revinty Ellipta gruppides (2%) võrreldes vilanterooli 22 mikrogrammi grupiga (<1%). Kuigi luumurde esines rohkem Revinty Ellipta gruppides kui vilanterooli 22 mikrogrammi grupis, oli kortikosteroidide kasutamisega tüüpiliselt seotud luumurdude (nt lülisamba kompressioonmurrud/torakolumbaalosa lülimurrud, puusaluu ja puusanapa murrud) esinemissagedus Revinty Ellipta ja vilanterooli ravigruppides <1%.

Uuringus SUMMIT oli kõigi luumurdude esinemissagedus FF/VI, FF, VI ja platseebo rühmades igas rühmas 2%. Tavaliselt inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisega seostatavate luumurdude esinemissagedus kõigis rühmades oli vähem kui 1%. Kõigi luumurdude ekspositsioonile kohandatud määrad (1000 raviaasta kohta) olid vastavalt 13,6; 12,8; 13,2 ja 11,2. Tavaliselt inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisega seostatavate luumurdude ekspositsioonile kohandatud määrad olid vastavalt 3,4; 3,9; 2,4 ja 2,1.

11 astma uuringu (7034 patsienti) kombineeritud analüüsi põhjal oli luumurdude esinemissagedus <1% ja need olid tavaliselt seotud traumaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli üleannustamisel võivad ilmnedä üksikkomponentide toimest tingitud nähud ja sümptomid, kaasa arvatud need, mida on täheldatud teiste beeta₂-agonistide üleannustamisel ning mis on kooskõlas inhaleeritavate kortikosteroidide teadaolevate klassiefektidega (vt lõik 4.4).

Ravi

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral kasutatakse toetavat ravi, vajadusel koos vastava jälgimisega.

Kardioselektiivset beetablokaadi tuleks kaaluda ainult vilanterooli väljendunud üleannustamisnähtude korral, mis on kliiniliselt olulised ning ei allu toetavatele meetmetele. Bronhospasmi anamneesiga patsientidel peab kardioselektiivsete beetablokaatorite kasutamisel olema ettevaatlik.

Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või riikliku mürgistuskeskuse (kui see on olemas) soovitustest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ja teised hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03AK10.

Toimemehhanism

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool esindavad kahte ravimite rühma (sünteetiline kortikosteroid ja selektiivne pikatoimeline beeta₂-agonist).

Farmakodünaamilised toimed

Flutikasoonfuroaat

Flutikasoonfuroaat on tugeva põletikuvastase toimega sünteetiline trifluoritud kortikosteroid. Flutikasoonfuroaadi täpne toimemehhanism astma ja KOKi sümptomite korral on teadmata. Kortikosteroidid avaldavad mitmesuguseid toimeid paljudele rakutüüpidele (nt eosinofiilidele, makrofaagidele, lümfotsüütidele) ja mediaatoritele (nt põletiku tekkes osalevatele tsütokiinidele ja kemokiinidele)

Vilanterooltrifenataat

Vilanterooltrifenataat on pikatoimeline beeta₂-agonist (LABA).

Beeta₂-agonistide, kaasa arvatud vilanterooltrifenataadi farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt tingitud intratsellulaarse adenülaattsüklaasi stimulatsioonist. See on ensüüm, mis katalüüsib adenosiin trifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliliseks 3',5'-adenosiinmonofosfaadiks (tsükliline AMP). Tsüklilise AMP sisalduse suurenemine põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist ja pärsib kiiret tüüpi ülitundlikkusega seotud mediaatorite vabanemist rakkudest, eeskätt nuumrakkudest.

Kortikosteroidide ja LABAde vahel toimuvad molekulaarsed interaktsioonid, kus steroidid aktiveerivad beeta₂-retseptorite geeni, suurendades retseptorite arvu ja sensitiivsust, ning LABAd valmistavad glükokortikoidretseptorid ette steroidsõltuvaks aktivatsiooniks ja soodustavad translokatsiooni rakutuumas. Need sünergistlikud interaktsioonid kajastuvad suuremas põletikuvastases toimes, mida on demonstreeritud *in vitro* ja *in vivo* paljudes põletikurakkudes, millel on roll nii astma kui KOKi patofüsioloogias. KOKiga patsientidelt võetud perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes täheldati kliiniliste annuste juures saavutatavate kontsentratsioonide korral flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kombinatsiooni kasutamise korral suuremat põletikuvastast toimet kui ainult flutikasoonfuroaadiga. LABA komponendi tugevdatud põletikuvastane toime oli sarnane teiste ICS-i/LABA kombinatsioonidega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma

Kolmes erineva kestusega III faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus (HZA106827, HZA106829 ja HZA106837) hinnati flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ohutust ja efektiivsust püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel. Kõik uuritavad olid vähemalt 12 nädala jooksul enne 1. visiiti kasutanud inhaleeritavat kortikosteroidi (ICS) koos LABAga või ilma. Uuringus HZA106837 oli kõikidel patsientidel 1. visiidile eelneval aastal esinenud vähemalt üks ägenemine, mis vajab ravi suukaudsete kortikosteroididega. Uuring HZA106827 oli 12-nädalase kestusega ja hindas flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi [n=201] ja FF 92 mikrogrammi [n=205] efektiivsust võrreldes platseeboga [n=203], mida kõiki manustati üks kord ööpäevas. HZA106829 oli 24-nädalane uuring, mis hindas üks kord ööpäevas manustatud flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 184/22 mikrogrammi [n=197] ja FF 184 mikrogrammi [n=194] efektiivsust võrreldes kaks korda ööpäevas manustatud 500 mikrogrammi FP-ga [n=195].

Uuringutes HZA106827/HZA106829 olid efektiivsuse esmased kaastulemusnäitajad visiidil mõõdetud minimaalse (bronhodilataatori ja annuse manustamise eelse) FEV₁ muutus ravieelsest väärtusest raviperioodi lõpus kõikidel uuritavatel ning annuse manustamise järgse 0...24 tunni jooksul mõõdetud järjestikuste FEV₁ väärtuste kaalutud keskmine uuritavate alagrupis raviperioodi lõppedes. Teiseseks tulemusnäitajaks oli raviaegsete hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes. Tabelis 1 on kirjeldatud nende uuringute esmaste ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate tulemusi.

Tabel 1 – Esmaste ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringutes HZA106827 ja HZA106829

Uuringu nr	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI* raviannus (mikrogrammides)	FF/VI 184/22 üks kord ööpäevas vs FF 184 üks kord ööpäevas	FF/VI 184/22 üks kord ööpäevas vs FP 500 kaks korda ööpäevas	FF/VI 92/22 üks kord ööpäevas vs FF 92 üks kord ööpäevas
Minimaalse FEV₁ viimase edasikantud väärtuse (LOCF) muutus ravieelsest väärtusest				
Ravierinevus p-väärtus (95% CI)	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)
Annuse manustamise järgse 0...24 tunni järjestikuste FEV₁ väärtuste kaalutud keskmine				
Ravierinevus p-väärtus (95% CI)	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)
Hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes				
Ravierinevus p-väärtus (95% CI)	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)
Sümptomivabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes				
Ravierinevus p-väärtus (95% CI)	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)
Ennelõunase ekspiratoorse tippvoolu muutus ravieelsest väärtusest				
Ravierinevus p-väärtus (95% CI)	33,5 l/min p<0,001 (22,3, 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)
Pärastlõunase ekspiratoorse tippvoolu muutus ravieelsest väärtusest				
Ravierinevus p-väärtus (95% CI)	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 = flutikasoonfuroaat/vilanterool

Uuringus HZA106837 oli ravi kestus erinev (minimaalselt 24 nädalast kuni maksimaalselt 76 nädalani; enamuse patsiente sai ravi vähemalt 52 nädala jooksul). Uuringus HZA106837 randomiseeriti patsiendid saama kas flutikasoonfuroaati/vilanterooli annuses 92/22 mikrogrammi [n=1009] või flutikasoonfuroaati annuses 92 mikrogrammi [n=1010], mida mõlemat manustati üks kord ööpäevas. Uuringus HZA106837 oli esmane tulemusnäitaja aeg esimese raske astma ägenemise tekkimiseni. Rasket astma ägenemist määratleti kui astma süvenemist, millega kaasnes vajadus kasutada süsteemseid kortikosteroide vähemalt 3 päeva vältel või haiglaravi või erakorralise meditsiini osakonna külastamise vajadus astma tõttu, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega. Teise tulemusnäitajana hinnati ka minimaalse FEV₁ kohandatud keskmist muutust ravieelsest väärtusest.

Uuringus HZA106837 vähenes raske astma ägenemise tekkerisk flutikasoonfuroaati/vilanterooli annuses 92/22 mikrogrammi saanud patsientidel 20% võrra võrreldes ainult FF 92 mikrogrammi kasutamisega (riski suhtarv 0,795, p=0,036, 95% CI 0,642, 0,985). Raskete astma ägenemiste esinemissagedus patsiendi kohta aastas oli 0,19 FF 92 mikrogrammi grupis (ligikaudu 1 ägenemine iga 5 aasta kohta) ja 0,14 flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi grupis (ligikaudu 1 ägenemine iga 7 aasta kohta). Ägenemiste esinemissageduse suhe flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi versus FF 92 mikrogrammi puhul oli 0,755 (95% CI 0,603, 0,945). See tähendab raskete astma ägenemiste esinemissageduse 25% vähenemist flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammiga ravitud uuritavatel FF 92 mikrogrammiga võrreldes (p=0,014). Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 24 tunni bronhe lõõgastav

toime püsis üheaastase raviperioodi kestel ning puudusid toime nõrgenemise ilmingud (tahhüfülaksia). Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi kasutamisel täheldati järjekindlalt minimaalse FEV₁ väärtuse paranemist 83...95 ml võrra nädalatel 12, 36 ja 52 ning uuringu lõpus FF 92 mikrogrammiga võrreldes ($p < 0,001$ 95% CI 52, 126 ml uuringu lõpus). 44%-l flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi grupi patsientidest esines ravi lõpus hea kontroll haigusnähtude üle (ACQ7 $\leq 0,75$) võrreldes 36% uuritavatega FF 92 mikrogrammi grupis ($p < 0,001$ 05% CI 1,23, 1,82).

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kombinatsiooniga võrdlevad uuringud

24-nädalases uuringus (HZA113091) püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel demonstreeriti nii flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi manustamisel üks kord ööpäevas õhtuti kui salmeterooli/FP 50/250 mikrogrammi manustamisel kaks korda päevas kopsufunktsiooni paranemist ravieelsega võrreldes. 0...24 tunni FEV₁ kaalutud keskmise väärtuse kohandatud keskmine suurenemine ravi tulemusena, mis oli 341 ml (flutikasoonfuroaat/vilanterool) ja 377 ml (salmeterool/FP), näitas kopsufunktsiooni üldist paranemist 24 tunni jooksul mõlema ravi puhul. Kohandatud keskmine ravierinevus 37 ml gruppide vahel ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,162$). Minimaalse FEV₁ osas saavutasid flutikasoonfuroaadi/vilanterooli grupi uuritavad vähimruutude (LS) keskmise muutuse 281 ml ravieelsega võrreldes ning salmeterooli/FP grupi uuritavatel oli vastav muutus 300 ml; kohandatud keskmise väärtuse erinevus 19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,485$).

Võrdlusuuringuid ei ole läbi viidud salmeterooli/FP või teiste inhaleeritava kortikosteroidi/LABA kombinatsioonidega, et võrrelda asjakohaselt toimet astma ägenemistele.

Flutikasoonfuroaadi monoterapia

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring (FFA112059) hindas FF 92 mikrogrammi üks kord ööpäevas [$n = 114$] ja FP 250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas [$n = 114$] ohutust ja efektiivsust võrreldes platseeboga [$n = 115$] püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel. Kõik uuritavad pidid olema kasutanud stabiilses annuses inhaleeritavat kortikosteroidi vähemalt 4 nädala jooksul enne 1. visiiti (skriiningvisiit) ning LABAde kasutamine ei olnud 1. visiidile eelneva 4 nädala jooksul lubatud. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli visiidil mõõdetud minimaalse (bronhodilataatori ja annuse manustamise eelse) FEV₁ muutus ravieelsest väärtusest raviperioodi lõpus. Teiseseks tulemusnäitajaks oli hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus ravieelsega võrreldes 24-nädalase raviperioodi jooksul. 24. nädalal oli FF ja FP toimel minimaalne FEV₁ suurenemine vastavalt 146 ml (95% CI 36, 257 ml, $p = 0,009$) ja 145 ml (95% CI 33, 257 ml, $p = 0,011$) võrreldes platseeboga. Nii FF kui FP toimel suurenes 24-tunniste hooravimi vabade perioodide protsent vastavalt 14,8% (95% CI 6,9, 22,7, $p < 0,001$) ja 17,9% (95% CI 10,0, 25,7, $p < 0,001$) platseeboga võrreldes.

Provokatsioonitest allergeeniga

Kerge astmaga patsientidel läbi viidud korduvate annuste platseebokontrolliga, nelja uuringurühmaga, ristuva ülesehitusega uuringus (HZA113126) hinnati 92/22 mikrogrammi flutikasoonfuroaadi/vilanterooli bronhoprotektiivset toimet inhaleeritava allergeeni suhtes tekkivale varasele ja hilisele astmaatilisele reaktsioonile. Patsiendid randomiseeriti saama flutikasoonfuroaati/vilanterooli 92/22 mikrogrammi, flutikasoonfuroaati 92 mikrogrammi, vilanterooli 22 mikrogrammi või platseebot üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul, millele järgnes provokatsioonitest allergeeniga 1 tund pärast viimase annuse manustamist. Allergeenina kasutati kodutolmulesta, kassi kõõma või kase õietolmu; valik tehti individuaalsete skriiningtestide alusel. Järjestikuseid FEV₁ mõõtmistulemusi võrreldi enne provokatsioonitesti saadud väärtustega, mis mõõdeti pärast füsioloogilise lahuse inhalatsiooni (algväärtus). Üldiselt täheldati suurimat toimet varasele astmaatilisele reaktsioonile flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi puhul võrreldes ainult FF 92 mikrogrammi või vilanterooli 22 mikrogrammiga. Nii flutikasoonfuroaat/vilanterool 92/22 mikrogrammi kui FF 92 mikrogrammi hoidsid praktiliselt ära hilise astmaatilise reaktsiooni tekke võrreldes ainult vilanterooliga. Flutikasoonfuroaat/vilanterool 92/22 mikrogrammi tagas oluliselt suurema kaitse allergeenist põhjustatud bronhide hüperreaktiivsuse eest võrreldes flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli monoterapiaga, hinnatuna 22. päeval tehtud metakoliini provokatsioonitesti alusel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Revinty Ellipta'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta astma korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli absoluutne biosaadavus inhalatsiooni teel manustades oli keskmiselt 15,2% ja 27,3%. Nii flutikasoonfuroaadi kui vilanterooli suukaudne biosaadavus oli madal, keskmiselt vastavalt 1,26% ja <2%. Madala suukaudse biosaadavuse tõttu on inhalatsiooni teel manustamise järgselt flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli süsteemne ekspositsioon peamiselt tingitud kopsudes inhaleeritud annuse teatud osa imendumisest.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist jaotuvad flutikasoonfuroaat ja vilanterool ulatuslikult, keskmine jaotusruumala püsiseisundi faasis on vastavalt 661 l ja 165 l.

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool seonduvad erütrotsüütidega vähesel määral. *In vitro* oli flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli seonduvus inimese plasmavalkudega suur, keskmiselt vastavalt >99,6% ja 93,9%. *In vitro* ei vähenenud plasmavalkudega seonduvuse ulatus neeru- või maksakahjustusega uuritavatel.

Flutikasoonfuroaat ja vilanterool on P-glükoproteiini (P-gp) substraadid, kuid flutikasoonfuroaadi/vilanterooli manustamisel koos P-gp inhibiitoritega ei muutu tõenäoliselt flutikasoonfuroaadi või vilanterooli süsteemne ekspositsioon, sest mõlemad on hästi imenduvad molekulid.

Biotransformatsioon

In vitro andmete alusel vahendab nii flutikasoonfuroaadi kui vilanterooli põhilisi metabolismi radu inimesel peamiselt CYP3A4.

Flutikasoonfuroaat metaboliseerub peamiselt S-fluorometüülkarbotioaatrühma hüdrolyüüsi teel metaboliitideks, millel on oluliselt väiksem kortikosteroidne aktiivsus. Vilanterool metaboliseerub peamiselt O-dealküülimise teel erinevateks metaboliitideks, millel on oluliselt väiksem β_1 - ja β_2 -agonisti aktiivsus.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist eritus flutikasoonfuroaat inimestel peamiselt metabolismi teel. Metaboliidid eritusid peaaegu täielikult väljaheitega, uriiniga eritus alla 1% radioaktiivselt märgistatud annusest.

Inimestel läbi viidud radioaktiivselt märgistatud ravimi suukaudse manustamise uuringus eritus vilanterool pärast suukaudset manustamist peamiselt metabolismi teel, metaboliidid eritusid uriini ja roojaga (vastavalt ligikaudu 70% ja 30% radioaktiivselt märgistatud annusest). Vilanterooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ühekordset inhalatsiooni oli keskmiselt 2,5 tundi. Vilanterooli kumulatsiooni toimiv poolväärtusaeg, mis määrati kindlaks vilanterooli korduvate 25-mikrogrammist annuste inhaleerimisel, oli astmahaigetel 16,0 tundi ja KOKi haigetel 21,3 tundi.

Lapsed

Puuduvad annuse muutmise soovitused noorukitel (alates 12 aasta vanusest).

Alla 12-aastastel patsientidel ei ole flutikasoonfuroaadi/vilanterooli farmakokineetikat uuritud.

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid (> 65-aastased)

Vanuse mõju flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli farmakokineetikale hinnati KOKi ja astma III faasi uuringutes. Puudusid tõendid vanuse (12...84 aastat) mõju kohta flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli farmakokineetikale astmahaigetel.

Astma ja KOKiga isikutel puuduvad annuse muutmise soovitusel.

Neerukahjustus

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kliinilis-farmakoloogiline uuring näitas, et raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ei suurenenud olulisel määral flutikasoonfuroaadi või vilanterooli ekspositsioon, samuti ei olnud enam väljendunud kortikosteroidi ega beeta₂-agonisti süsteemseid toimed tervete isikutega võrreldes.

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Hemodialüüsi toimeid ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Pärast flutikasoonfuroaadi/vilanterooli korduvat manustamist 7 päeva jooksul täheldati maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh A, B või C) tervete isikutega võrreldes flutikasoonfuroaadi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (kuni kolm korda mõõdetuna AUC₍₀₋₂₄₎ alusel). Flutikasoonfuroaadi süsteemse ekspositsiooni suurenemisega mõõduka maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh B; flutikasoonfuroaat/vilanterool 184/22 mikrogrammi) kaasnes seerumi kortisoolisisalduse vähenemine keskmiselt 34% tervete isikutega võrreldes. Annuse järgi normaliseeritud flutikasoonfuroaadi süsteemne ekspositsioon oli sarnane mõõduka ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh B või C) uuritavatel.

Pärast flutikasoonfuroaadi/vilanterooli korduvat manustamist 7 päeva jooksul ei täheldatud vilanterooli süsteemse ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) olulist suurenemist kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh A, B või C).

Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kombinatsioonil ei olnud kliiniliselt olulist mõju beeta-adrenergilistele süsteemsetele toimetele (südame löögisagedus või seerumi kaaliumisisaldus) kerge või mõõduka maksakahjustuse (vilanterool, 22 mikrogrammi) või raske maksakahjustuse (vilanterool, 12,5 mikrogrammi) korral tervete isikutega võrreldes.

Muud erigrupid

Astmaga uuritavate seas olid flutikasoonfuroaadi AUC₍₀₋₂₄₎ väärtused Ida-Aasia, Jaapani ja Kagu-Aasia päritolu uuritavatel (12...13% uuritavatest) keskmiselt 33...53% suuremad teiste etniliste gruppidega võrreldes. Samas puudusid tõendid selle kohta, et antud populatsioonis täheldatud suurema süsteemse ekspositsiooniga oleks kaasnenud suurem toime 24 tunni kortisooli eritumisele uriiniga. Aasia päritolu uuritavatel on vilanterooli prognoositav C_{max} keskmiselt 220...287% suurem ja AUC₍₀₋₂₄₎ võrreldav teistesse etnilistesse gruppidesse kuuluvate uuritavatega. Samas puudusid andmed selle kohta, et suuremad vilanterooli C_{max} väärtused põhjustaksid kliiniliselt olulisi toimeid südame löögisagedusele.

Sugu, kehakaal ja KMI

III faasi, mis hõlmas 1213 astmaga uuritavat (712 naist) ja 1225 KOKiga uuritavat (392 naist), populatsiooni farmakokineetilise analüüsi andmete põhjal puudusid tõendid soo, kehakaalu või KMI (kehamassiindeksi) mõju kohta flutikasoonfuroaadi farmakokineetikale.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 856 astmaga uuritavat (500 naist), puudusid tõendid soo, kehakaalu või KMI mõju kohta vilanterooli farmakokineetikale

Soo, kehakaalu või KMI põhjal ei ole vaja annust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Flutikasoonfuroaadi või vilanterooli mittekliinilistes uuringutes täheldatud farmakoloogilised ja toksikoloogilised toimed oli sellised, mida tüüpiliselt seostatakse glükokortikosteroidide või beeta₂-agonistidega. Flutikasoonfuroaadi manustamisel kombinatsioonis vilanterooliga ei täheldatud olulisi uusi toksilisuse ilminguid.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Flutikasoonfuroaat

Flutikasoonfuroaat ei olnud genotoksiline standardsetes uuringutes ega kartsinogeenne eluaegse inhalatsiooni uuringutes rottidel või hiirtel ekspositsiooni väärtuste juures, mis on sarnased inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatuga (AUC põhjal).

Vilanterooltrifenataat

Genotoksilisuse uuringutes ei olnud vilanterool (alfa-fenüültsinnamaadina) ja trifenüüläädikhape genotoksilised, mis näitab, et vilanterool (trifenataadina) ei ole inimestel genotoksiline.

Kooskõlas teiste beeta₂-agonistide puhul saadud leidudega, põhjustas vilanterooltrifenataat eluaegse inhalatsiooni uuringutes proliferatiivseid toimeid emaste rottide ja hiirte reproduktiivorganites ja roti hüpofüüsis. Rottidel või hiirtel ei täheldatud kasvajate esinemissageduse suurenemist ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt 2 ja 30 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatust (AUC põhjal).

Reproduktsioonitoksilisus

Flutikasoonfuroaat

Pärast flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli kombineeritud manustamist inhalatsiooni teel olid rottidel täheldatud toimed sarnased ainult flutikasoonfuroaadi kasutamisel täheldatud toimetega. Flutikasoonfuroaat ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeenne, kuid põhjustas emasloomale toksiliste annuste puhul rottidel hilinevad arengut ja aborte küülikutel. Puudus toime rottide arengule ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 3 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatud väärtustest (AUC põhjal).

Vilanterooltrifenataat

Vilanterooltrifenataat ei olnud rottidele teratogeenne. Inhalatsiooni uuringutes küülikutel põhjustas vilanterooltrifenataat toimeid, mis olid sarnased teiste beeta₂-agonistide puhul täheldatuga (suulaelõhe, avatud silmalaud, rinnaku arenguhäired ja jäsemete fleksioon/malrotatsioon). Subkutaansel manustamisel puudusid toimed ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 84 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatud väärtustest (AUC põhjal).

Nii flutikasoonfuroaadil kui vilanterooltrifenataadil puudus ebasoodne toime rottide fertiilsusele või pre- ja postnataalsele arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat
Kõlblikkusaeg peale aluse avamist: 6 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Kui inhalaatorit säilitatakse külmkapis, peab seda enne kasutamist vähemalt tund aega hoidma toatemperatuuril.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Kasutada 6 nädala jooksul pärast aluse esmakordset avamist.

Etiketile selleks ettenähtud kohta kirjutada kuupäev, mil inhalaator tuleb ära visata. Kuupäev tuleb lisada niipea, kui inhalaator on aluselt eemaldatud.

6.6 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalaator koosneb helehallist korpusest, kollasest huuliku kaanest ja annuselugejast, mis on pakendatud fooliumlaminaadist alusele, mis sisaldab kuivatusaine pakikest. Alus on hermeetiliselt suletud eemaldatava fooliumkattega.

Inhalaator sisaldab kahte alumiiniumfooliumlaminaadist riba 14 või 30 annusega.

Inhalaator on mitmekomponendiline seade, mille valmistamisel kasutatud materjalid on polüpropüleen, kõrgtihe polüetüleen, polüoksümetüleen, polübutüleenetereftalaat, akrüülnitriilbutadienstüreen, polükarbonaat ja roostevaba teras.

Pakendi suurused: 14 või 30 annust sisaldavad inhalaatorid. Multipakendis on 3 x 30 annusega inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutamisyjuhend vt lõik 4.2.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Limited.
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

EU/1/14/929/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. mai 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ
Ühendkuningriik

Glaxo Operations UK Ltd (trading as GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Ühendkuningriik.

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Esitada müügiloa saamise järgse sekkuva ohutusuuringu lõplik kliiniline uuringuaruanne, mille eesmärk on täiendavalt hinnata pneumoonia tekkeriski Revinty Ellipta kasutamisel astma ravis võrreldes teiste inhaleeritava kortikosteroidi/LABA fikseeritud annuste kombinatsioonidega vastavalt komitee poolt kooskõlastatud uuringuplaanile.	30. juuni 2018

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (AINULT ÜKSIKPAKENDID JA MULTIPAKEND)

92/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga manustatav annus sisaldab 92 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber.

14 annust

30 annust

3 x 30 annust

Üks 14 annusega inhalaator

Üks 30 annusega inhalaator

Multipakend: 90 (3 x 30) annust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Inhalatsioon, ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

EU/1/14/929/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

revinty ellipta 92:22

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (AINULT ÜKSIKPAKENDID JA MULTIPAKEND)

184/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga manustatav annus sisaldab 184 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber.

14 annust

30 annust

3 x 30 annust

Üks 14 annusega inhalaator

Üks 30 annusega inhalaator

Multipakend: 90 (3 x 30) annust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Inhalatsioon, ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

EU/1/14/929/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

revinty ellipta 184:22

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VAHEVÄLISPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA - AINULT MULTIPAKEND)

92/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga manustatav annus sisaldab 92 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 annust

Üks 30 annusega inhalaator.

Multipakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Inhalatsioon, ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/929/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revinty ellipta 92:22

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VAHEVÄLISPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA - AINULT MULTIPAKEND)

184/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga manustatav annus sisaldab 184 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 annust

Üks 30 annusega inhalaator.

Multipakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Inhalatsioon, ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/929/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revinty ellipta 184:22

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ALUSE ETIKETT

92/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GSK logo

Glaxo Group Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne, kui olete valmis ravimit inhaleerima.

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

14 annust

30 annust

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ALUSE ETIKETT

184/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revinty Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GSK logo

Glaxo Group Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne, kui olete valmis ravimit inhaleerima.

Kasutamisaegne kõlblikusaeg: 6 nädalat.

14 annust

30 annust

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

INHALAATORI ETIKETT

92/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Revinty Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

Inhalatsioon

2. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

Kasutada kuni:

3. PARTII NUMBER

Lot

4. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

14 annust

30 annust

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

INHALAATORI ETIKETT

184/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Revinty Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

Inhalatsioon

2. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

Kasutada kuni:

3. PARTII NUMBER

Lot

4. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

14 annust

30 annust

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Revinty Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber Revinty Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

Flutikasoonfuroaat/vilanterool

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Revinty Ellipta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revinty Ellipta kasutamist
3. Kuidas Revinty Ellipta't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revinty Ellipta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Samm-sammulised juhised

1. Mis ravim on Revinty Ellipta ja milleks seda kasutatakse

Revinty Ellipta sisaldab kahte toimeainet: flutikasoonfuroaati ja vilanterooli. Revinty Ellipta on saadaval kahe erineva tugevusena: flutikasoonfuroaat 92 mikrogrammi/vilanterool 22 mikrogrammi ja flutikasoonfuroaat 184 mikrogrammi/vilanterool 22 mikrogrammi.

92/22-mikrogrammist tugevust kasutatakse kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (**KOK**) regulaarseks raviks täiskasvanutel ning **astma** regulaarseks raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest.

184/22-mikrogrammist tugevust kasutatakse **astma** raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest.

Revinty Ellipta't peab kasutama iga päev ja mitte ainult hingamisraskuse või muude KOKi või astma nähtude ilmnemisel. Seda ei tohi kasutada järsku tekkiva hingelduse või vilistava hingamise leevendamiseks. Kui teil tekib selline hoog, peate kasutama kiiretoimelist inhalaatorit (näiteks salbutamooli).

Flutikasoonfuroaat kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kortikosteroidideks (sageli lihtsalt steroidideks). Kortikosteroidid vähendavad põletikku. Need vähendavad turset ja ärritust kopsudes asuvates väikestes hingamisteedes, mille tulemusena väheneb järk-järgult hingamisraskus. Kortikosteroidid aitavad ka ära hoida astmahoogusid ja KOKi ägenemist.

Vilanterool kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse pikatoimelisteks bronhilõõgastiteks. See lõõgastab lihaseid väikeste hingamisteede seintes, aidates avada hingamisteed ja kergendades õhu liikumist kopsudesse ja välja. Regulaarsel kasutamisel aitab see hoida väikesed hingamisteed avatuna.

Kui te kasutate regulaarselt nimetatud kahte toimeainet koos, aitab see hoida hingamisraskused kontrolli all paremini kui kumbki ravim üksinda.

Astma on tõsine pikaajaline kopsuhaigus, mille puhul pingulduvad lihased väiksemate hingamisteede seintes (bronhide ahenemine ehk *bronhokonstriksioon*) ning tekib turse ja ärritus (põletik). Sümptomid tekivad ja kaovad ning nendeks on hingeldus, vilistav hingamine, rindkere pingsus ja köha.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on tõsine pikaajaline kopsuhaigus, mille puhul hingamisteed muutuvad põletikuliseks ja nende seinad paksenevad. Haigusnähtudeks on hingeldus, köha, ebamugavustunne rindkeres ja limaeritusega köha. On tõestatud, et Revinty Ellipta vähendab KOKi ägenemisi.

2. Mida on vaja teada enne Revinty Ellipta kasutamist

Ärge kasutage Revinty Ellipta't

- kui olete flutikasoonfuroaadi, vilanterooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
Kui arvate, et ülaltoodu kehtib teie kohta, **ärge kasutage Revinty Ellipta't enne**, kui olete nõu pidanud oma arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Revinty Ellipta

Enne Revinty Ellipta kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te põete **maksahaigust**, sest teil võivad suurema tõenäosusega tekkida kõrvaltoimed. Kui teil on mõõdukas või raske maksahaigus, kohandab arst teie raviannust, määrates Revinty Ellipta väiksema tugevuse (92/22 mikrogrammi üks kord ööpäevas).
- kui teil on **probleeme südamega** või **kõrge vererõhk**.
- kui teil on kopsutuberkuloos või mõni pikaajaline või ravimita infektsioon.
- kui teil on diabeet.
- kui teil on **kilpnäärmeprobleemid**.
- kui teie veres on **madal kaaliumisisaldus**.
- kui teil esineb ähmane nägemine või teised nägemishäired.

Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**.

Vahetult pärast ravimi manustamist tekkivad hingamisraskused

Kui teil tekib hingamisraskus või vilistava hingamise süvenemine vahetult pärast Revinty Ellipta kasutamist, **lõpetage ravimi kasutamine ja pöörduge** otsekohe **arsti poole**.

Kopsupõletik

Kui te kasutate seda ravimit KOKi raviks, võib teil olla suurem oht kopsupõletiku (pneumoonia) tekkeks. Vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ teabe saamiseks sümptomite kohta, millele tuleb selle ravimi kasutamise ajal tähelepanu pöörata. Kui teil tekib mõni loetletud sümptomitest, teavitage sellest arsti niipea kui võimalik.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada astma raviks alla 12-aastastel lastel või KOKi raviks ükskõik millises vanuses lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Revinty Ellipta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Mõned ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Nendeks on:

- beetablokaatorid, näiteks metoprolool, mida kasutatakse **kõrgvererõhu** või **südamehaiguse** raviks.

- ketokonasool, mida kasutatakse **seennakkuste** raviks.
- ritonaviir või kobitsistaat, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks.
- pikatoimelised beeta₂-agonistid, näiteks salmeterool.

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te kasutate mõnda neist ravimitest.

Rasedus

Revinty Ellipta kasutamist rasedatel tohib kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud riskid.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Seetõttu ei saa välistada riski rinnapiimatoidul imikutele.

Kui te imetate, **pidage** enne Revinty Ellipta kasutamist **nõu oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Revinty Ellipta sisaldab laktoosi

Kui teil on diagnoositud teatud suhkrute või piimavalgu talumatus, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Revinty Ellipta't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui palju ravimit kasutada

Astma

Soovitatav annus astma raviks on üks inhalatsioon (92 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilaterooli) üks kord ööpäevas, iga päev samal kellaajal.

Kui teil on raskekujuline astma, võib teie arst otsustada, et peaksite manustama ühe inhalatsiooni suurema tugevusega inhalaatorist (184 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilaterooli). Seda annust manustatakse samuti üks kord ööpäevas, iga päev samal kellaajal.

KOK

Soovitatav annus KOKi raviks on üks inhalatsioon (92 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilaterooli) üks kord ööpäevas, iga päev samal kellaajal.

Revinty Ellipta suurem tugevus ei sobi KOKi raviks.

Kasutage Revinty Ellipta't iga päev samal kellaajal, sest ravimi toime kestab 24 tundi

Väga tähtis on seda ravimit kasutada iga päev vastavalt arstilt saadud juhistele. See aitab hoida sümptomid kontrolli all nii päeval kui öösel.

Revinty Ellipta't ei tohi kasutada järsku tekkiva hingelduse või vilistava hingamise leevendamiseks.

Kui teil tekib selline haigushoog, peate kasutama kiiretoimelist inhalaatorit (näiteks salbutamooli).

Kui teil tekib hingeldus või vilistav hingamine tavalisest sagedamini või kui te kasutate kiiretoimelist inhalaatorit rohkem kui tavaliselt, pöörduge arsti poole.

Kuidas Revinty Ellipta't kasutada

Täieliku informatsiooni saamiseks vt „Samm-sammulised juhised“ pärast käesoleva infolehe lõiku 6.

Revinty Ellipta't ei ole vaja kuidagi ette valmistada, isegi enne esmakordset kasutamist.

Kui teie sümptomid ei parane

Kui teie sümptomid (hingeldus, vilistav hingamine, köha) ei parane või süvenevad või kui te kasutate kiiretoimelist inhalaatorit sagedamini,

võtke oma arstiga ühendust niipea kui võimalik.

Kui te kasutate Revinty Ellipta't rohkem kui ette nähtud

Kui te manustate kogemata Revinty Ellipta't rohkem kui arst on juhendanud, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Te võite märgata, et teie südametegevus on tavalisest kiirem, tekib värisemine või peavalu.

Kui te olete kasutanud pikaajaliselt rohkem ravimit kui ette nähtud, on eriti tähtis nõu pidada oma arsti või apteekriga. See on vajalik seetõttu, et Revinty Ellipta suuremate annuste toimel võib väheneda organismi poolt loomulikult viisil toodetavate steroidhormoonide kogus.

Kui te unustate Revinty Ellipta't kasutada

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil tekib vilistav hingamine või hingeldus või ilmnevad ükskõik millised muud astmahoo sümptomid, **kasutage kiiretoimelist inhalaatorit** (nt salbutamooli), seejärel pöörduge arsti poole.

Ärge lõpetage Revinty Ellipta kasutamist ilma nõu pidamata

Kasutage seda ravimit senikaua, kui arst soovitab. Selle toime püsib vaid senikaua, kui te ravimit kasutate. Ärge lõpetage ravimi kasutamist, kui arst ei ole seda soovitanud, isegi kui te ennast paremini tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Allergilisi reaktsioone Revinty Ellipta suhtes esineb harva (need tekivad vähem kui ühel inimesel tuhandest). Kui teil tekib pärast Revinty Ellipta manustamist mõni järgmistest sümptomitest, **lõpetage selle ravimi kasutamine ja teavitage otsekohe oma arsti.**

- nahalööve (*nõgestõbi*) või -punetus
- turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*)
- tugev vilistav hingamine, köha või hingamisraskus
- järsku tekkiv nõrkus või peapööritus (mis võib lõppeda minestuse või teadvuse kaotusega)

Revinty Ellipta kasutamisel kohe tekkiv hingamisraskus on harv (esineb vähem kui ühel inimesel 1000-st).

Vahetult pärast ravimi manustamist tekkivad hingamisraskused

Kui teil tekib hingamisraskus või vilistava hingamise süvenemine vahetult pärast selle ravimi kasutamist, **lõpetage selle kasutamine ja pöörduge otsekohe arsti poole.**

Kopsupõletik (sage kõrvaltoime)

Teavitage oma arsti sellest, kui teil tekib Revinty Ellipta kasutamise ajal mõni järgmistest sümptomitest – need võivad olla kopsupõletiku nähud:

- palavik või külmavärinad
- suurenenud limaeritus, lima värvuse muutus

- köha või hingamisraskuse süvenemine

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel kümnest**:

- peavalu
- külmetushaigus

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel kümnest**:

- valulikud, ümbritsevast kõrgemad laigud suus või kurgus, mille põhjuseks on seennakkus (*kandidiaas*). Suu loputamine veega vahetult pärast Revinty Ellipta kasutamist võib aidata seda kõrvaltoimet vältida
- bronhiit
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- gripp
- valu ja ärritus suu tagaosas ja kurgus
- ninakõrvalkoobaste põletik
- sügelus ninas, ninavoolus või ninakinnisus
- köha
- hääle muutused
- luude nõrgenemine, mille tagajärjel tekivad luumurrud
- kõhuvalu
- seljavalu
- kõrge kehatemperatuur (palavik)
- liigesvalu
- lihaskrambid

Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime

See võib tekkida **kuni ühel inimesel sajast**:

- ebakorrapärane südametegevus
- ähmane nägemine

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni **ühel inimesel tuhandest**:

- kiirenenud südametegevus (*tahhükardia*)
- südamelöökide tajumine (*südamepekslemine*)
- värin
- ärevus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Revinty Ellipta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Ärge avage aluse fooliumkatet enne, kui olete valmis ravimit inhaleerima. Pärast aluse avamist võib inhalaatorit kasutada kuni 6 nädalat aluse avamise kuupäevast alates. Kirjutage kuupäev, mil inhalaator tuleb ära visata, selleks ettenähtud kohta inhalaatori etiketil. Kuupäev tuleb lisada niipea, kui inhalaator on aluselt eemaldatud.

Kui hoiate inhalaatorit külmkapis, **laske sellel enne kasutamist vähemalt tunni aja jooksul saavutada toatemperatuur.**

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Revinty Ellipta sisaldab

- Toimeained on flutikasoonfuroaat ja vilanterool. Iga inhalatsiooniga manustatav annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 92 või 184 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.

Kuidas Revinty Ellipta välja näeb ja pakendi sisu

Ellipta ise on helehall inhalaator, millel on kollane huuliku kate ja annuselugeja. See on pakendatud fooliumlaminaadist alusele, millel on äratõmmatav fooliumkate. Alus sisaldab kuivatusaine kotikest, mis vähendab pakendis olevat niiskust. Pärast aluse katte eemaldamist visake kuivatusaine minema – ärge sööge ega inhaleerige seda. Pärast avamist ei ole inhalaatorit vaja hoida fooliumlaminaadist alusel.

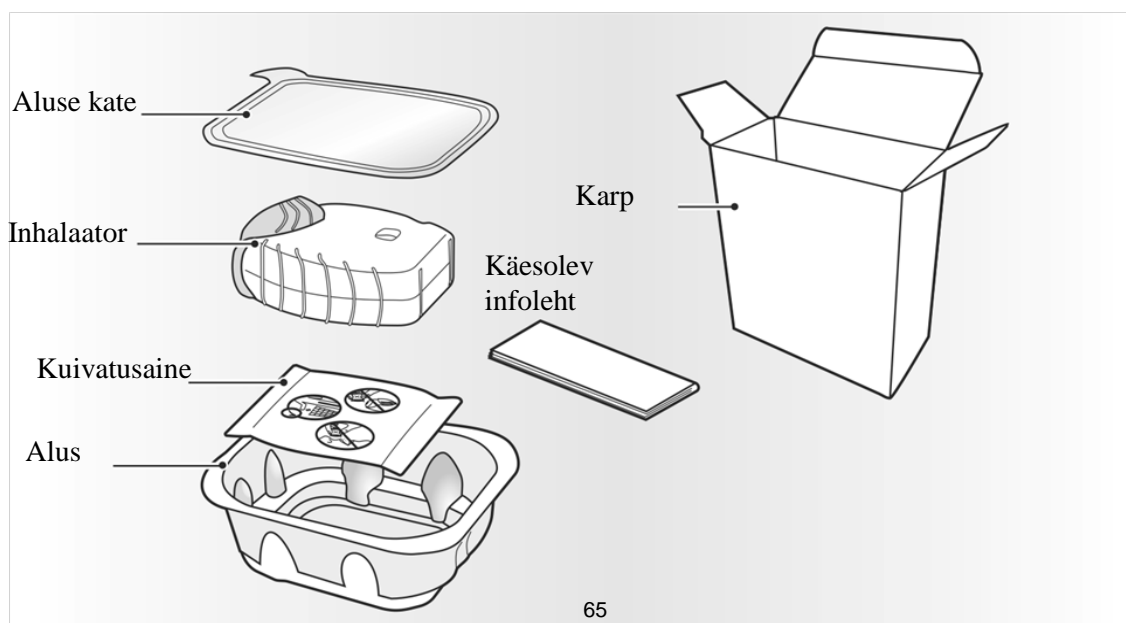
Inhalaator sisaldab kahte alumiiniumfooliumlaminaadist riba 14 või 30 annusega. Multipakend sisaldab 3 x 30 annusega inhalaatorit.

Samm-sammulised juhised

Mis on Ellipta inhalaator?

Ellipta inhalaatori esmakordsel kasutamisel ei ole vaja kontrollida, kas see on töökorras, samuti ei ole seda vaja eriviisil kasutamiseks ette valmistada. Järgige lihtsalt samm-sammulisi juhiseid.

Revinty Ellipta inhalaatori karp sisaldab



Inhalaator on pakendatud alusele. **Ärge avage alust enne, kui olete valmis ravimi annust inhaleerima.** Kui olete valmis inhalaatorit kasutama, eemaldage aluse kate. Alus sisaldab niiskuse sidumiseks **kuivatusaine** pakikest. Visake see kuivatusaine pakike minema – **ärge** avage, sööge ega inhaleerige seda.



Kui eemaldate inhalaatori aluselt, on see „suletud“ asendis. **Ärge avage seda enne, kui olete valmis ravimi annust inhaleerima.** Pärast aluse avamist tuleb inhalaatori etiketile selleks ettenähtud kohta kirjutada „Kasutada kuni“ kuupäev. „Kasutada kuni“ kuupäev on 6 nädalat pärast aluse avamise kuupäeva. Pärast seda kuupäeva ei tohi inhalaatorit enam kasutada. Aluse võib ära visata pärast selle esmakordset avamist.

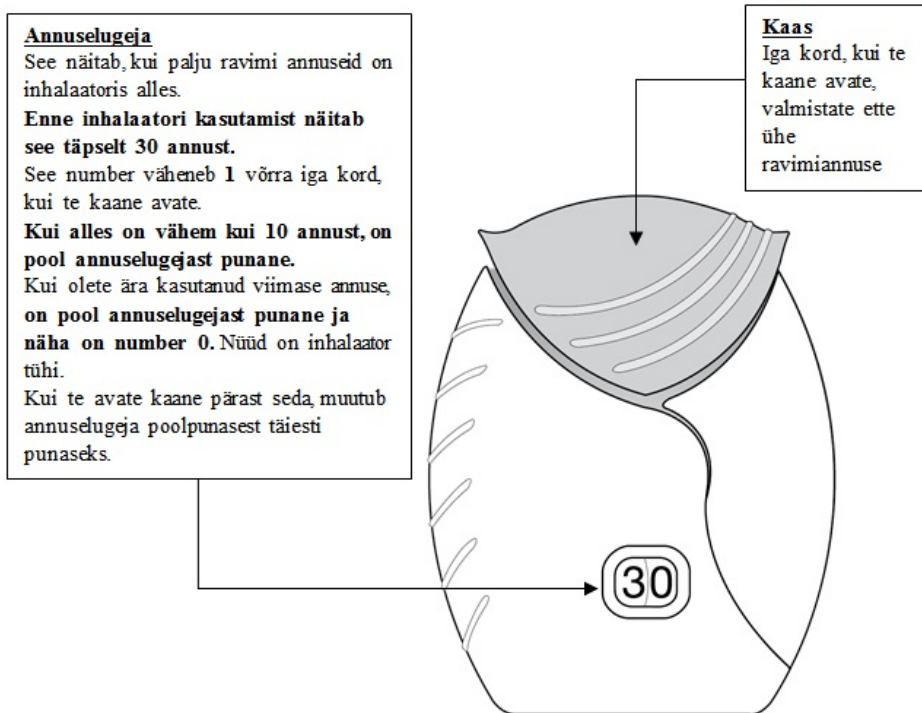
Järgnevalt toodud inhalaatori kasutusjuhend kehtib nii 30 annust (30 päeva varu) kui 14 annust (14 päeva varu) sisaldava inhalaatori puhul.

1. Enne alustamist lugege läbi järgnev teave

Kui te avate ja sulete kaane ilma ravimit inhaleerimata, läheb annus kaduma.

See annus jääb turvaliselt inhalaatorisse alles, kuid seda ei saa enam kasutada.

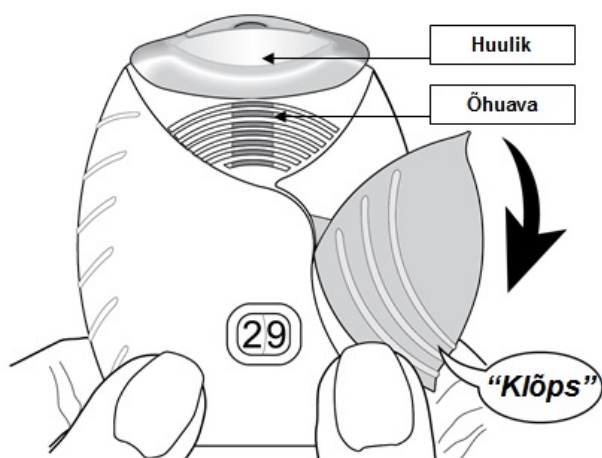
Ühe inhalatsiooniga ei ole võimalik kogemata manustada liiga palju ravimit või kahekordset annust.



2. Annuse ettevalmistamine

Kui olete valmis annust manustama, avage kaas. Ärge inhalaatorit raputage.

- Lükake kaas alla, kuni kostub „klõps“.



Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis.

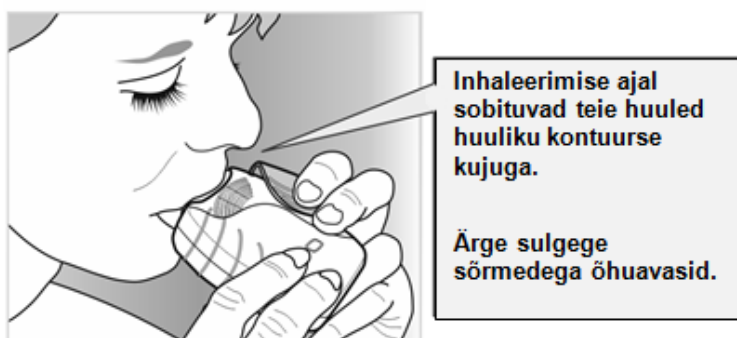
Selle kinnituseks väheneb number annuselugejal 1 võrra.

- Kui „klõpsu“ kuuldes number annuselugejal ei vähene, siis inhalaator ravimit ei väljasta. Minge sellega nõu küsimiseks tagasi apteeki.

3. Ravimi inhaleerimine

Hoidke inhalaatorit suust eemal ja hingake välja nii sügavalt kui on mugav. Ärge hingake välja inhalaatorisse.

Pange huulik huulte vahele ja sulgege huuled tihedalt selle ümber. Ärge sulgege sõrmedega õhuavasid.



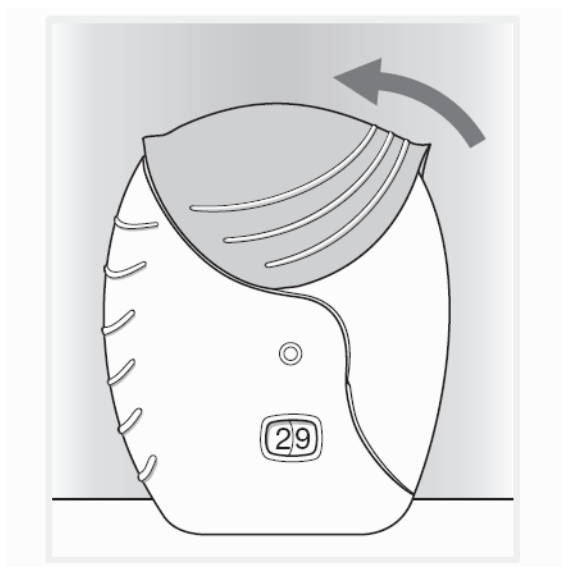
Hingake üks kord pikalt, ühtlaselt ja sügavalt sisse. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik (vähemalt 3...4 sekundit).

- Eemaldage inhalaator suust.
- Hingake aeglaselt ja rahulikult välja.

Te ei pruugi tunda ravimit ega selle maitset, isegi kui kasutate inhalaatorit õigesti. Kui soovite huulikut puhastada, kasutage selleks **kuiva pabersalvrätti enne** kaane sulgemist.

4. Sulgege inhalaator ja võimalusel loputage suud

- Lükake kaas ülespoole nii kaugemale kui võimalik, et huulik katta.



- Pärast inhalaatori kasutamist loputage suud veega.

Nii tekivad väiksema tõenäosusega kõrvaltoimed nagu suu või kurgu valulikkus.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Glaxo Group Limited,
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex TW8 9GS.
Ühendkuningriik.

Tootja:

Glaxo Operations UK Limited (tootmistegevus kui Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ
Ühendkuningriik

Glaxo Operations UK Limited (tootmistegevus kui GlaxoWellcome Operations),
Harmire Road,
Barnard Castle,
County Durham DL12 8DT
Ühendkuningriik.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

BIAL, Portela & Ca. SA.
Tel: + 351 22 986 61 00
info@bial.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.