

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relvar 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 omav abiaine

Iga pihustatud annus sisaldab ligikaudu 25 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud inhalatsioonipulber

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

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

- patsientidel, kellel inhaleeritavad glükokortikosteroidid ja „vastavalt vajadusele“ inhaleeritavad lühitoimelised beeta₂-agonistid ei taga piisavat kontrolli astmanähtude üle;
- patsientidel, kellel on juba saavutatud piisav kontroll inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise beeta₂-agonistiga.

KOK (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus)

Relvar 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

Astmaga patsientidele tuleb määrata Relvar Ellipta tugevus, mis sisaldab nende haiguse raskusele vastavas annuses flutikasoonfuroaati (FF). Arstid peavad olema teadlikud sellest, et astmaga patsientidel on flutikasoonfuroaadi (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.

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Relvar Ellipta algannust (92/22 mikrogrammi inhalatsioon üks kord ööpäevas) tuleks kaaluda täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kes vajavad väikeses või keskmises annuses inhaleeritavat kortikosteroidi kombinatsioonis pikatoimelise beeta₂-agonistiga. Kui Relvar 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.

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

Patsientidel ilmneb kopsufunktsiooni paranemine tavaliselt 15 minuti jooksul pärast Relvar 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.

Alla 12-aastased lapsed

Relvar Ellipta ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta astma näidustusel ei ole tõestatud. Relvar Ellipta't ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

KOK

Täiskasvanud alates 18 aasta vanusest

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

Relvar 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 Relvar Ellipta inhaleerimist.

Lapsed

Puudub Relvar Ellipta asjakohane kasutus lastel (vanuses alla 18 aasta) KOKi näidustusel.

Patsientide erigrupid

Eakad

65-aastastel või vanematel 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

Relvar Ellipta on ette nähtud ainult suukaudseks inhalatsiooniks.

Ravimit tuleb manustada iga päev samal kellaajal.

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

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

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.

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 pakikest.

Kuivatusaine pakike tuleb ära visata, seda ei tohi avada, süüa ega inhaleerida.

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.

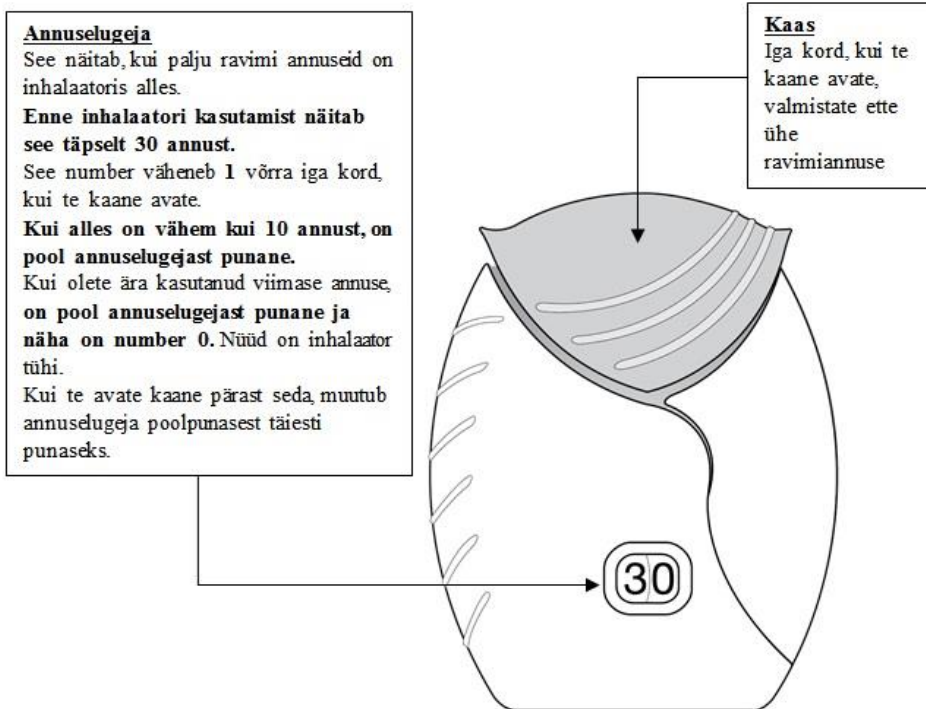
30 annust (30 päeva varu) sisaldava Ellipta inhalaatori kohta allpool toodud samm-sammulised juhised kehtivad ka 14 annust (14 päeva varu) sisaldava Ellipta inhalaatori kasutamisel.

Kasutamishend

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.

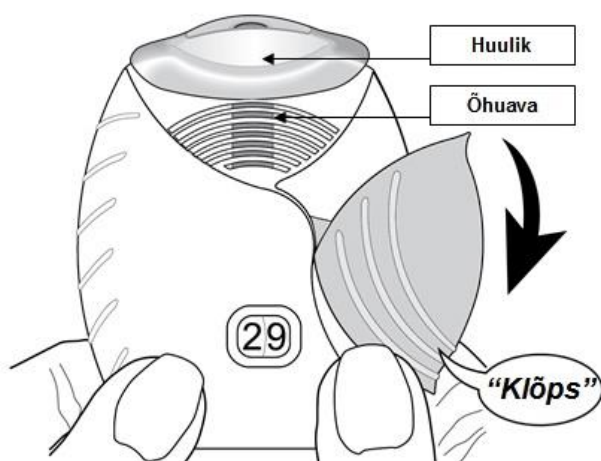


2. Annuse ettevalmistamine

Kui olete valmis annust inhaleerima, avage kaas. Inhalaatorit ei tohi raputada.

Lükake kaas alla, kuni on kuulda „klõpsu“. Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis.

Selle kinnituseks väheneb number annuselugejal 1 võrra. Kui „klõpsu“ kuulates number annuselugejal ei vähene, siis inhalaator annust ei väljasta ja see tuleb viia nõu küsimiseks tagasi apteeki.



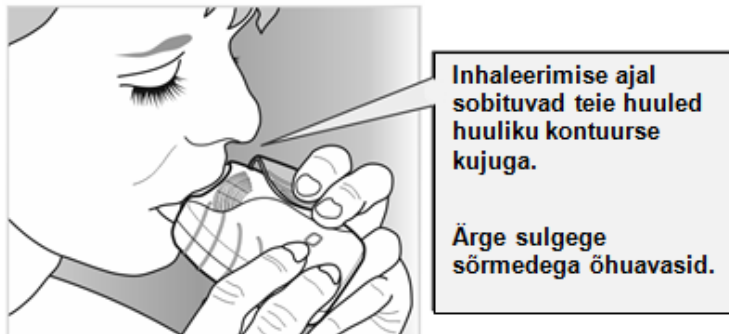
3. Kuidas ravimit inhaleerida

Inhalaatorit tuleb hoida suust eemal, hingates välja nii sügavalt kui on mugav, kuid mitte hingates välja inhalaatorisse.

Huulik tuleb panna huulte vahele ja seejärel sulgeda huuled tihedalt selle ümber. Kasutamise ajal ei tohi õhuavasid sõrmedega sulgeda.

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

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



Ravimit või selle maitset ei pruugi olla tunda, isegi kui kasutate inhalaatorit õigesti.

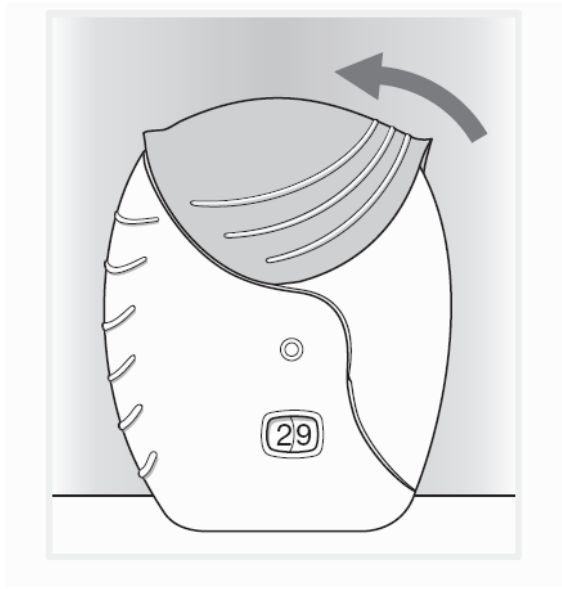
Inhalaatori huuliku puhastamiseks võib kasutada kuiva pabersalvrätti enne kaane sulgemist.

4. Sulgege inhalaator ja loputage suud

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

Pärast inhalaatori kasutamist loputage suud veega, mitte alla neelata.

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 Relvar 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. Relvar 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 klassisest 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.

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

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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 süsteemne 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 esineda flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kõrvaltoimed. Relvar 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetel 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.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli puhul kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu ja nasofarüüngiit. 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
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Ärevus	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu Treemor	Väga sage Harv
Silma kahjustused	Ähmane nägemine (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
Südame häired	Ekstrasüstolid Südamepekslemine Tahhükardia	Aeg-ajalt Harv Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit Suu-neelu valu Sinusiit Farüngiit Nohu Köha Häälekähedus Paradoksaalne bronhospasm	Väga sage Sage Harv
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage
Lihaste, luustiku 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 mikrogrammi, 85,7 FF/VI 92/22 mikrogrammi ja 42,3 VI 22 mikrogrammi 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 mikrogrammi, 42,9 FF/VI 92/22 mikrogrammi, 12,1 VI 22 mikrogrammi puhul. Viimasena oli surmaga lõppenud pneumoonia ekspositsiooni järgi kohandatud juhtude arv 8,8 FF/VI 184/22 mikrogrammi *versus* 1,5 FF/VI 92/22 mikrogrammi ja 0 VI 22 mikrogrammi 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%); tõsised 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); tõsised 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 mikrogrammi *versus* 9,6 FF/VI 92/22 mikrogrammi 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 Relvar Ellipta gruppides (2%) võrreldes vilanterooli 22 mikrogrammi grupiga (<1%). Kuigi luumurde esines rohkem Relvar Ellipta gruppides kui vilanterooli 22 mikrogrammi grupis, oli kortikosteroidide kasutamisega tüüpiliselt seotud luumurdude (nt lülisamba kompressioonmurrud/torakolumbaalosa lülismurrud, puusalu ja puusanapa murrud) esinemissagedus Relvar 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Flutikasonfuroaadi/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

Flutikasonfuroaadi/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 ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a antikolinergilised, 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 toimeainete, 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* 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	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 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 flutikasoonfuroaadi/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 ($p<0,001$ 95% CI 1,23, 1,82).

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kombinatsiooniga võrdlevad uuringud

24-nädalases uuringus (HZA113091) püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel, kelle astmanähud ei olnud kontrolli all, 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 ($p=0,485$).

Randomiseeritud topeltpime paralleelsete rühmadega 24-nädalane uuring (201378) viidi läbi selleks, et demonstreerida flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi üks kord ööpäevas ja salmeterooli/FP 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas samaväärsust (kasutades minimaalse FEV₁ piirväärtust -100 ml) täiskasvanutel ja noorukitel, kelle astmanähud olid hästi kontrolli all pärast 4 nädalat kestnud ravi avatud sildiga salmeterooli/FP 50/250 mikrogrammiga kaks korda ööpäevas (N=1504). Uuritavatel, kes randomiseeriti saama üks kord ööpäevas FF/VI-ravi, säilis võrreldav kopsufunktsioon kaks korda ööpäevas salmeterooli/FP-ravi saama randomiseeritud uuritavatega [minimaalse FEV₁ erinevus +19 ml (95% CI: -11, 49)].

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

Flutikasoonfuroaadi monoteapia

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 toimet 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 FEV_1 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 monoteraapiaga, hinnatuna 22. päeval tehtud metakoliini provokatsioonitesti alusel.

Bronhoprotektiivse ja HPA-teljele avaldatava toime uuring

FF-i vs. FP või budesoniidi (BUD) bronhoprotektiivset ja HPA-teljele avaldatavat toimet hinnati suureneva korduvannuse platseebokontrolliga ristuva ülesehitusega uuringus (203162) 54 täiskasvanul, kellel oli anamneesis astma, mida iseloomustas hingamisteede hüperreaktiivsus ja $FEV_1 \geq 65\%$ eeldatavast. Patsiendid randomiseeriti ühte või kahte raviperioodi, mis koosnes viiest 7-päevasest annuse suurendamise faasist: FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogrammi/ööpäevas), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogrammi/ööpäevas), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogrammi/ööpäevas) või platseebo. Pärast igat annuse suurendamise faasi hinnati bronhoprotektsiooni läbi hingamisteede hüperreaktiivsuse adenosiin-5'-monofosfaadi (AMP) provokatsiooni suhtes (provokatiivne kontsentratsioon, mis põhjustab $FEV_1 \geq 20\%$ vähenemise [AMP PC20]) ja 24 tunni kaalutud keskmist plasma kortisoolisisaldust.

Astma korral heaks kiidetud terapeutiliste annusevahemike puhul olid AMP PC20 (mg/ml) ja kortisooli supressiooni (%) väärtused vastavalt 81...116 mg/ml ja 7% kuni 14% FF puhul (100...200 mikrogrammi/ööpäevas), 20...76 mg/ml ja 7% kuni 50% FP puhul (200...2000 mikrogrammi/ööpäevas) ning 24...54 mg/ml ja 13% kuni 44% BUD puhul (400...1600 mikrogrammi/ööpäevas).

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

KOKi kliiniline arendusprogramm sisaldas 12-nädalast (HZA113107), kahte 6-kuulist (HZA112206, HZA112207), kahte üheaastast (HZA102970, HZA102871) ja ühte > 1-aastast uuringut (SUMMIT). Need olid randomiseeritud kontrollitud uuringut KOKi kliinilise diagnoosiga patsientidel. Nendes uuringutes hinnati kopsufunktsiooni, hingeldust ning mõõdukaid ja raskeid ägenemisi.

Kuuekuulised uuringud

HZA112206 ja HZA112207 olid 24-nädalased randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrolliga, paralleelsete rühmadega uuringud, mis võrdlesid kombinatsiooni toimet ainult vilanterooli ja flutikasoonfuroaadiga ning platseeboga. Uuringus HZA112206 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 HZA112207 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 FEV_1/FVC suhe $\leq 0,70$; salbutamooli manustamise järgne $FEV_1 \leq 70\%$ 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 FEV_1 vastavalt 42,6% ja 43,6% eeldatavast normist ning keskmine obstruktsiooni pöördumus 15,9% ja 12,0%. Mõlemas uuringus olid esmased kaastulemusnäitajad kaalutud keskmine FEV_1 nullist 4 tunnini pärast annuse manustamist 168. päeval ning annuse-eelse minimaalse FEV_1 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 toimet kohandatud keskmine minimaalne FEV_1 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 toimet suurenes minimaalne FEV_1 vilanterooliga võrreldes 46 ml võrra (95% CI: 8, 83 ml, $p = 0,017$). 168. päeval suurenes flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi ja vilanterooli toimet kohandatud keskmine FEV_1 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 toimet suurenes kohandatud keskmine FEV_1 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/raskete ägenemiste aastasele esinemissagedusele KOKiga uuritavatel, kellel oli suitsetamise anamnees vähemalt 10 pakkaastat, salbutamooli manustamise järgne FEV_1/FVC suhe $\leq 0,70$ ja salbutamooli manustamise järgne $FEV_1 \leq 70\%$ 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 farmakoterapia 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 teofüllini preparaatide samaaegne kasutamine. Suukaudsete kortikosteroidide ja antibiootikumide kasutamine oli lubatud KOKi ägenemiste raviks vastavalt asjakohastele ravijuhistele. Uuringute kestel kasutasid uuritavad salbutamooli vastavalt vajadusele.

Mõlema uurigu 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 (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
% riski vähenemine		(0,66, 0,99)		(0,59, 0,89)		(0,66, 0,88)
p-väärtus		20		28		24
		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 kombineeritult 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 (ravieegne 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 flutikasoonfuroaati/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 ilmnes 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

Astma

Üks kord ööpäevas manustatava flutikasoonfuroaadi (FF)/vilanterooli (VI) efektiivsust ja ohutust võrreldes üks kord ööpäevas manustatava FF-iga astma ravis 5...11-aastastel lastel hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises kliinilises uuringus, mis kestis 24 nädalat ja sisaldas 1-nädalast järelkontrolli perioodi (HZA107116) ning kus osales 673 inhaleeritavatele kortikosteroididele halvasti alluva astmaga patsienti.

Kõik uuritavad olid saanud stabiilset astmaravi [lühitoimelist inhaleeritavat beeta-agonisti või lühitoimelist inhaleeritavat muskariinireseptorite antagonistit pluss inhaleeritavat kortikosteroidi (IKS)] vähemalt 4 nädala jooksul enne 1. visiiti. Patsiendid olid kasutatava astmaravi foonil sümptomaatilised (st nende astma allus halvasti ravile).

Uuritavad said raviks flutikasoonfuroaati/vilanterooli 46/22 mikrogrammi (337 patsienti) või flutikasoonfuroaati 46 mikrogrammi (336 patsienti). Kahe patsiendi puhul (üks kummaski rühmas) ei olnud efektiivsus hinnatav.

Esmane tulemusnäitaja oli elektroonilise patsiendi päeviku abil igapäevaselt kogutud annuse-eelse (st minimaalse) hommikuse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) raviperioodi 1...12 nädala keskmine muutus võrreldes algväärtusega (erinevus FF/VI kombinatsiooni ja FF-i vahel). Hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi keskmine muutus võrreldes algväärtusega raviperioodi 1...12 nädala jooksul oli võimestatud teisene tulemusnäitaja 5...11-aastaste populatsioonis. Puudusid efektiivsuse erinevused FF/VI 46/22 mikrogrammi ja FF 46 mikrogrammi vahel (tabel 3). Selles uuringus uusi ohutusega seotud leide ei tuvastatud.

Pärast uuringu HZA107116 lõppu tuvastati probleemid seoses uuringu läbiviimisega kahes uuringukeskuses, mis puudutas kokku 4 randomiseeritud patsienti (FF/VI 46/22 mikrogrammi $n = 1$, FF 46 mikrogrammi $n = 3$). Viidi läbi *post-hoc* lisaanalüüs, millest jäeti välja nimetatud 4 patsienti. Selle analüüsi tulemused (tabel 3) on kooskõlas eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi tulemustega.

Tabel 3: Esmase ja võimestatud teise tulemusnäitaja tulemused (*post-hoc* lisaanalüüs)

Nädalad 1...12	Flutikasoonfuroaat/ vilanterool* n=335	Flutikasoonfuroaat* n=332
Esmane tulemusnäitaja		
AM PEF-i (l/min) muutus võrreldes algväärtusega		
LS keskmine muutus (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Ravierinevus (FF/VI vs. FF) (95% CI), p-väärtus	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Võimestatud teisene tulemusnäitaja		
Hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus võrreldes algväärtusega		
LS keskmine muutus (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Ravierinevus (FF/VI vs. FF) (95% CI), p-väärtus	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Patsiendid said FF/VI 46/22 mikrogrammi OD vs. FF 46 mikrogrammi OD

OD = üks kord ööpäevas, LS = vähimruutude, SE = standardviga, CI = usaldusvahemik, n = analüüsi kaasatud osalejate arv (kogu ITT: 337 FF/VI ja 336 FF-i puhul)

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Relvar Ellipta'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOKi 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 intravenoosset 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 hüdrolyüsi 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).

5...11-aastastel lastel on uuritud flutikasoonfuroaadi/vilanterooli farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust, aga soovitus annustamise kohta ei ole võimalik anda (vt lõik 4.2). Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli farmakokineetika, ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 5 aasta ei ole tõestatud.

Patsientide erigrupid

Eakad

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 eakatel isikutel puuduvad annuse muutmise soovitused.

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 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.

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 kaasnenud suurem toime 24 tunni kortisooli eritumisele uriiniga. Puudus rassi mõju vilanterooli farmakokineetilistele 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-fenüülsinnamaadina) 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 1.2 ja 30 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatust (AUC põhjal).

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

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.

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

Ellipta inhalaator koosneb helehallist korpusest, kollasest huuliku kaanest ja annuseluagejast, mis on pakendatud fooliumlaminaadist alusele, mis sisaldab silikageeli kuivatusaine kotikest. Alus on hermeetiliselt suletud eemaldatava fooliumkattega.

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

Inhalaator sisaldab kahte alumiiniumfooliumlaminaadist blisterriba kokku 14 või 30 annusega (14 või 30 päeva varu).

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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa
D24 YK11

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. november 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. juuli 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relvar 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 omav abiaine

Iga pihustatud annus sisaldab ligikaudu 25 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud inhalatsioonipulber

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma

Relvar 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;
- patsientidel, kellel eraldi manustatud inhaleeritav kortikosteroid ja pikatoimeline beeta₂-agonist on juba taganud piisava kontrolli astmanähtude üle.

4.3 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Astma

Astmaga patsientidele tuleb määrata Relvar Ellipta tugevus, mis sisaldab nende haiguse raskusele vastavas annuses flutikasoonfuroaati (FF). Arstid peavad olema teadlikud sellest, et astmaga patsientidel on flutikasoonfuroaadi (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.

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Relvar Ellipta algannust (92/22 mikrogrammi inhalatsioon üks kord ööpäevas) tuleks kaaluda täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kes vajavad väikeses või keskmises annuses inhaleeritavat kortikosteroidi kombinatsioonis pikatoimelise beeta₂-agonistiga. Kui Relvar 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.

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

Patsientidel ilmneb kopsufunktsiooni paranemine tavaliselt 15 minuti jooksul pärast Relvar 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.

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

Alla 12-aastased lapsed

Relvar Ellipta ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta astma näidustusel ei ole tõestatud. Relvar Ellipta't ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Patsientide erigrupid

Eakad

65-aastastel või vanematel 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

Relvar Ellipta on ette nähtud ainult suukaudseks inhalatsiooniks.

Ravimit tuleb manustada iga päev samal kellaajal.

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

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

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.

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 pakikest. Kuivatusaine pakike tuleb ära visata, seda ei tohi avada, süüa ega inhaleerida.

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.

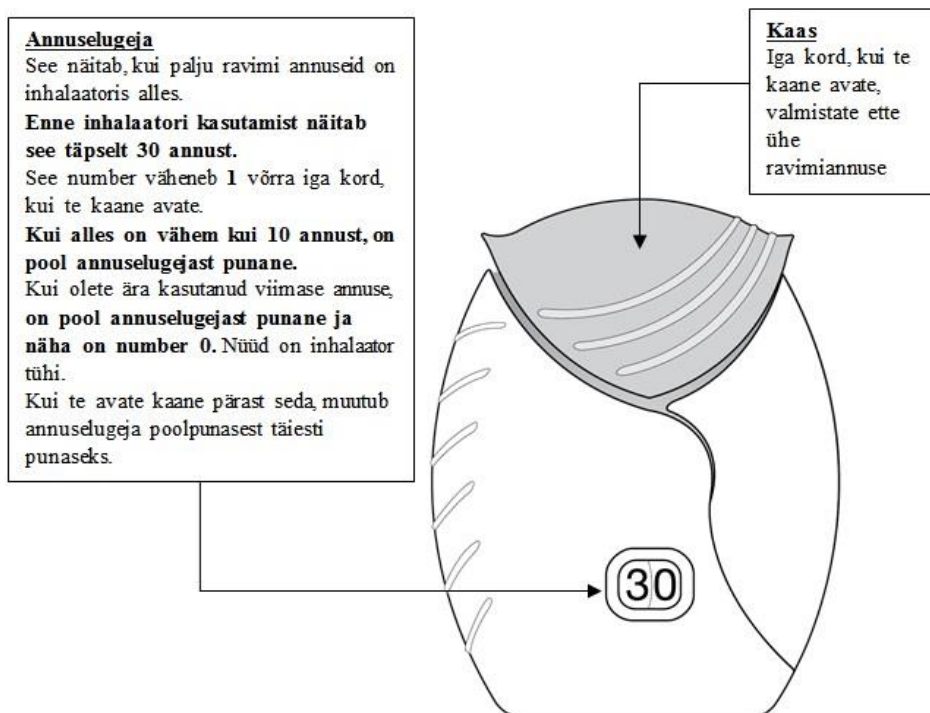
30 annust (30 päeva varu) sisaldava Ellipta inhalaatori kohta allpool toodud samm-sammulised juhised kehtivad ka 14 annust (14 päeva varu) sisaldava Ellipta inhalaatori kasutamisel.

Kasutamishüvend

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.

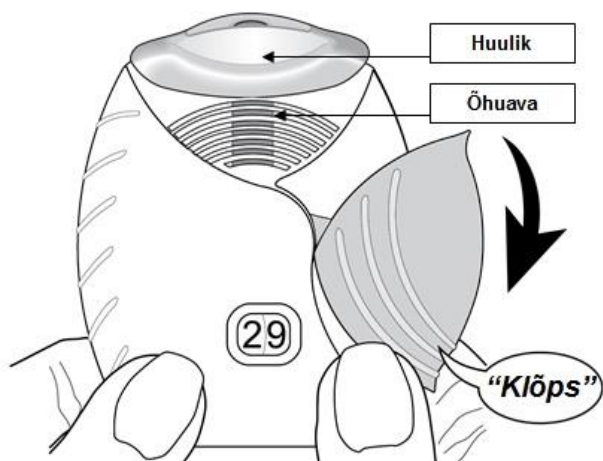


2. Annuse ettevalmistamine

Kui olete valmis annust inhaleerima, avage kaas. Inhalaatorit ei tohi raputada.

Lükake kaas alla, kuni on kuulda „klõpsu“. Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis.

Selle kinnituseks väheneb number annuselugejal 1 võrra. Kui „klõpsu“ kuuldes number annuselugejal ei vähene, siis inhalaator annust ei väljasta ja see tuleb viia nõu küsimiseks tagasi apteeki.



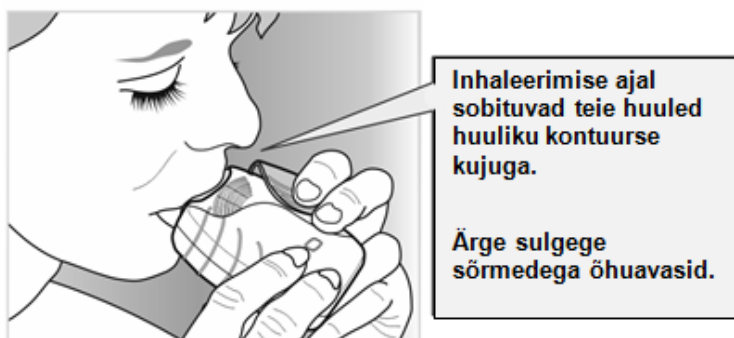
3. Kuidas ravimit inhaleerida

Inhalaatorit tuleb hoida suust eemal, hingates välja nii sügavalt kui on mugav, kuid mitte hingates välja inhalaatorisse.

Huulik tuleb panna huulte vahele ja seejärel sulgeda huuled tihedalt selle ümber. Kasutamise ajal ei tohi õhuavasid sõrmedega sulgeda.

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

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



Ravimit või selle maitset ei pruugi olla tunda, isegi kui kasutate inhalaatorit õigesti.

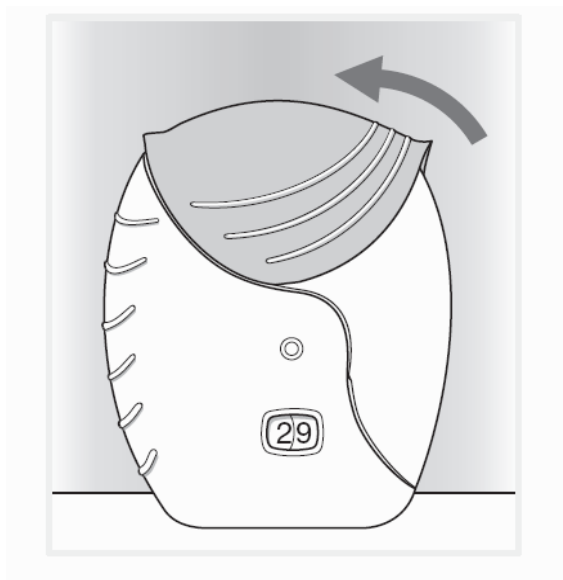
Inhalaatori huuliku puhastamiseks võib kasutada kuiva pabersalvrätti enne kaane sulgemist.

4. Sulgege inhalaator ja loputage suud

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

Pärast inhalaatori kasutamist loputage suud veega, mitte alla neelata.

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 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 Relvar 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. Relvar 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. 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 koriooretinopaatia, 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.

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

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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 suurenenud võib nii flutikasoonfuroaadi kui ka vilanterooli süsteemne 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 mõõdukalt 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 sageda flutikasoonfuroaadi/vilanterooli kõrvaltoimed. Relvar 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 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 toitmise või ravi flutikasoonfuroaadi/vilanterooliga, arvestades rinnaga toimisest 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 käsitlemise 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 hindamisse kokku 7034 patsienti. KOKi kliinilises arendusprogrammis kaasati kõrvaltoimete kombineeritud hindamisse kokku 6237 patsienti.

Flutikasoonfuroaadi ja vilanterooli puhul kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu ja nasofarüingiit. 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
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Ärevus	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu Treemor	Väga sage Harv
Silma kahjustused	Ähmane nägemine (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
Südame häired	Ekstrasüstolid Südamepekslemine Tahhükardia	Aeg-ajalt Harv Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit Suu-neelu valu Sinusiit Farüngiit Nohu Köha Häälekähedus Paradoksaalne bronhospasm	Väga sage Sage Harv
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage
Lihaste, luustiku 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 mikrogrammi, 85,7 FF/VI 92/22 mikrogrammi ja 42,3 VI 22 mikrogrammi 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 mikrogrammi, 42,9 FF/VI 92/22 mikrogrammi, 12,1 VI 22 mikrogrammi puhul. Viimasena oli surmaga lõppenud pneumoonia ekspositsiooni järgi kohandatud juhtude arv 8,8 FF/VI 184/22 mikrogrammi *versus* 1,5 FF/VI 92/22 mikrogrammi ja 0 VI 22 mikrogrammi 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%); tõsised 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); tõsised 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 mikrogrammi *versus* 9,6 FF/VI 92/22 mikrogrammi 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 Relvar Ellipta gruppides (2%) võrreldes vilanterooli 22 mikrogrammi grupiga (<1%). Kuigi luumurde esines rohkem Relvar Ellipta gruppides kui vilanterooli 22 mikrogrammi grupis, oli kortikosteroidide kasutamisega tüüpiliselt seotud luumurdude (nt lülisamba kompressioonmurrud/torakolumbaalosa lülimurrud, puusaluu ja puusanapa murrud) esinemissagedus Relvar 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a antikolinergilised, 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 toimeainete, kaasa arvatud vilanterooltrifenataadi farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt tingitud intratsellulaarse adenülaattsüklaasi stimulatsioonist. See on ensüüm, mis katalüüsib adenosiin trifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliks 3',5'-adenosiinmonofosfaadiks (tsükliks AMP). Tsükliks 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	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; 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 flutikasoonfuroaadi/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 ($p<0,001$ 95% CI 1,23, 1,82).

Salmeterooli/flutikasoonpropionaadi kombinatsiooniga võrdlevad uuringud

24-nädalases uuringus (HZA113091) püsiva astmaga täiskasvanutel ja noorukitel, kelle astmanähud ei olnud kontrolli all, 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 ($p=0,485$).

Randomiseeritud topeltpime paralleelsete rühmadega 24-nädalane uuring (201378) viidi läbi selleks, et demonstreerida flutikasoonfuroaadi/vilanterooli 92/22 mikrogrammi üks kord ööpäevas ja salmeterooli/FP 50/250 mikrogrammi kaks korda ööpäevas samaväärsust (kasutades minimaalse FEV₁ piirväärtust -100 ml) täiskasvanutel ja noorukitel, kelle astmanähud olid hästi kontrolli all pärast 4 nädalat kestnud ravi avatud sildiga salmeterooli/FP 50/250 mikrogrammiga kaks korda ööpäevas (N=1504). Uuritavatel, kes randomiseeriti saama üks kord ööpäevas FF/VI-ravi, säilis võrreldav kopsufunktsioon kaks korda ööpäevas salmeterooli/FP-ravi saama randomiseeritud uuritavatega [minimaalse FEV₁ erinevus +19 ml (95% CI: -11, 49)].

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 toimet 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 FEV_1 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 monoteraapiaga, hinnatuna 22. päeval tehtud metakoliini provokatsioonitesti alusel.

Bronhoprotektiivse ja HPA-teljele avaldatava toime uuring

FF-i vs. FP või budesoniidi (BUD) bronhoprotektiivset ja HPA-teljele avaldatavat toimet hinnati suureneva korduvannuse platseebokontrolliga ristuva ülesehitusega uuringus (203162) 54 täiskasvanul, kellel oli anamneesis astma, mida iseloomustas hingamisteede hüperreaktiivsus ja $FEV_1 \geq 65\%$ eeldatavast. Patsiendid randomiseeriti ühte või kahte raviperioodi, mis koosnes viiest 7-päevasest annuse suurendamise faasist: FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogrammi/ööpäevas), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogrammi/ööpäevas), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogrammi/ööpäevas) või platseebo. Pärast igat annuse suurendamise faasi hinnati bronhoproteksiooni läbi hingamisteede hüperreaktiivsuse adenosiin-5'-monofosfaadi (AMP) provokatsiooni suhtes (provokatiivne kontsentratsioon, mis põhjustab $FEV_1 \geq 20\%$ vähenemise [AMP PC20]) ja 24 tunni kaalutud keskmist plasma kortisoolisisaldust.

Astma korral heaks kiidetud terapeutiliste annusevahemike puhul olid AMP PC20 (mg/ml) ja kortisooli supressiooni (%) väärtused vastavalt 81...116 mg/ml ja 7% kuni 14% FF puhul (100...200 mikrogrammi/ööpäevas), 20...76 mg/ml ja 7% kuni 50% FP puhul (200...2000 mikrogrammi/ööpäevas) ning 24...54 mg/ml ja 13% kuni 44% BUD puhul (400...1600 mikrogrammi/ööpäevas).

Lapsed

Astma

Üks kord ööpäevas manustatava flutikasoonfuroaadi (FF)/vilanterooli (VI) efektiivsust ja ohutust võrreldes üks kord ööpäevas manustatava FF-iga astma ravis 5...11-aastastel lastel hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekesuselises kliinilises uuringus, mis kestis 24 nädalat ja sisaldas 1-nädalast järelkontrolli perioodi (HZA107116) ning kus osales 673 inhaleeritavatele kortikosteroididele halvasti alluva astmaga patsienti.

Kõik uuritavad olid saanud stabiilset astmaravi [lühitoimelist inhaleeritavat beeta-agonisti või lühitoimelist inhaleeritavat muskariinireseptorite antagonistit pluss inhaleeritavat kortikosteroidi (IKS)] vähemalt 4 nädala jooksul enne 1. visiiti. Patsiendid olid kasutatava astmaravi foonil sümptomaatilised (st nende astma allus halvasti ravile).

Uuritavad said raviks flutikasoonfuroaati/vilanterooli 46/22 mikrogrammi (337 patsienti) või flutikasoonfuroaati 46 mikrogrammi (336 patsienti). Kahe patsiendi puhul (üks kummaski rühmas) ei olnud efektiivsus hinnatav.

Esmane tulemusnäitaja oli elektroonilise patsiendi päeviku abil igapäevaselt kogutud annuse-eelse (st minimaalse) hommikuse ekspiratoorse tippvoolu (PEF) raviperioodi 1...12 nädala keskmine muutus võrreldes algväärtusega (erinevus FF/VI kombinatsiooni ja FF-i vahel). Hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi keskmine muutus võrreldes algväärtusega raviperioodi 1...12 nädala jooksul oli võimestatud teisene tulemusnäitaja 5...11-aastaste populatsioonis. Puudusid efektiivsuse erinevused FF/VI 46/22 mikrogrammi ja FF 46 mikrogrammi vahel (tabel 2). Selles uuringus uusi ohutusega seotud leide ei tuvastatud.

Pärast uuringu HZA107116 lõppu tuvastati probleemid seoses uuringu läbiviimisega kahes uuringukeskuses, mis puudutas kokku 4 randomiseeritud patsienti (FF/VI 46/22 mikrogrammi n = 1, FF 46 mikrogrammi n = 3). Viidi läbi *post-hoc* lisaanalüüs, millest jäeti välja nimetatud 4 patsienti. Selle analüüsi tulemused (tabel 2) on kooskõlas eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi tulemustega.

Tabel 2: Esmase ja võimestatud teisese tulemusnäitaja tulemused (*post-hoc* lisaanalüüs)

Nädalad 1...12	Flutikasoonfuroaat/ vilanterool* n=335	Flutikasoonfuroaat* n=332
Esmane tulemusnäitaja		
AM PEF-i (l/min) muutus võrreldes algväärtusega		
LS keskmine muutus (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Ravierinevus (FF/VI vs. FF) (95% CI), p-väärtus	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Võimestatud teisene tulemusnäitaja		
Hooravimi vabade 24-tunniste perioodide protsendi muutus võrreldes algväärtusega		
LS keskmine muutus (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Ravierinevus (FF/VI vs. FF) (95% CI), p-väärtus	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Patsiendid said FF/VI 46/22 mikrogrammi OD vs. FF 46 mikrogrammi OD

OD = üks kord ööpäevas, LS = vähimruutude, SE = standardviga, CI = usaldusvahemik, n = analüüsi kaasatud osalejate arv (kogu ITT: 337 FF/VI ja 336 FF-i puhul)

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-fluorometüülkarbotioaatühma hüdrolyüsi 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).

5...11-aastastel lastel on uuritud flutikasoonfuroaadi/vilanterooli farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust, aga soovitusel annustamise kohta ei ole võimalik anda (vt lõik 4.2). Flutikasoonfuroaadi/vilanterooli farmakokineetika, ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 5 aasta ei ole tõestatud.

Patsientide erigrupid

Eakad

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 eakatel 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 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 1.2 ja 30 korda suuremad inimestele soovitatava maksimaalse annuse kasutamisel saavutatust (AUC põhjal).

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

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 hilenenud 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.

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

Ellipta inhalaator koosneb helehallist korpusest, kollasest huuliku kaanest ja annuselugejast, mis on pakendatud fooliumlaminaadist alusele, mis sisaldab silikageeli kuivatusaine kotikest. Alus on hermeetiliselt suletud eemaldatava fooliumkattega.

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

Inhalaator sisaldab kahte alumiiniumfooliumlaminaadist blisterriba kokku 14 või 30 annusega (14 või 30 päeva varu).

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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa
D24 YK11

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. november 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. juuli 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete 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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (AINULT ÜSIKPAKENDID)****92/22 mikrogrammi****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relvar Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber
flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber.

14 annust

30 annust

Üks 14 annusega inhalaator

Üks 30 annusega inhalaator

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

Mitte raputada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

relvar 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

MITMIKPAKENDI VÄLISETIKETT (BLUE BOX'IGA - AINULT MITMIKPAKEND)

92/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relvar Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber
flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber.
Mitmikpakend: 90 annust (kolm 30 annusega inhalaatorit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

ÜKS KORD PÄEVAS
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon.
Mitte raputada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
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**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

relvar 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 ÜSIKPAKENDID)****184/22 mikrogrammi****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relvar Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber
flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber.

14 annust

30 annust

Üks 14 annusega inhalaator

Üks 30 annusega inhalaator

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

Mitte raputada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

relvar 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**MITMIKPAKENDI VÄLISETIKETT (BLUE BOX'IGA - AINULT MITMIKPAKEND)****184/22 mikrogrammi****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Relvar Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber
flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber.
Mitmikpakend: 90 annust (kolm 30 annusega inhalaatorit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

ÜKS KORD PÄEVAS
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon.
Mitte raputada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
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**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

relvar 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 MITMIKPAKEND)

92/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relvar Ellipta 92 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.

Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber

30 annust

Üks 30 annusega inhalaator.

Mitmikpakendi komponent, ei saa eraldi müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

Mitte raputada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

relvar ellipta 92:22

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

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

184/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relvar Ellipta 184 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.

Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Annustatud inhalatsioonipulber

30 annust

Üks 30 annusega inhalaator.

Mitmikpakendi komponent, ei saa eraldi müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

ÜKS KORD PÄEVAS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

Mitte raputada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/886/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

relvar 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

Relvar Ellipta 92/22 µg inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GSK logo

GlaxoSmithKline Trading Services 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 BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ALUSE ETIKETT

184/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relvar Ellipta 184/22 µg inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GSK logo

GlaxoSmithKline Trading Services 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)

Relvar Ellipta 92/22 µg inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

Kasutamisaegne kõlblikusaeg: 6 nädalat.

Kasutada kuni:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

14 annust

30 annust

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

INHALAATORI ETIKETT

184/22 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Relvar Ellipta 184/22 µg inhalatsioonipulber

flutikasoonfuroaat/vilanterool

Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

Kasutada kuni:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

14 annust

30 annust

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

flutikasoonfuroaat/vilanterool

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

1. Mis ravim on Relvar Ellipta ja milleks seda kasutatakse

Relvar Ellipta sisaldab kahte toimeainet: flutikasoonfuroaati ja vilanterooli. Relvar 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. 184/22-mikrogrammine tugevus ei ole heaks kiidetud KOKi raviks.

Relvar 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). Kui teil ei ole kiiretoimelist inhalaatorit, võtke ühendust oma arstiga.

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 pinguldunud 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. On tõestatud, et Relvar Ellipta vähendab astma ägenemisi ja sümptomeid.

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 Relvar Ellipta vähendab KOKi ägenemisi.

2. Mida on vaja teada enne Relvar Ellipta kasutamist

Relvar Ellipta't ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Relvar Ellipta kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te põete **maksahaigust**, sest teil võivad suurema tõenäosusega tekkida kõrvaltoimed. Kui teil on mõõdukas või raske maksahaigus, piirab arst teie annust, määrates Relvar 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 teile on kunagi öeldud, et teil on diabeet või kõrge veresuhkru tase.
- 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**.

Relvar Ellipta kasutamise ajal

Vahetult pärast ravimi manustamist tekkivad hingamisraskused

Kui teil tekib pigistustunne rinnus, köha, vilistav hingamine või hingeldus vahetult pärast Relvar Ellipta inhalaatori kasutamist:

lõpetage selle ravimi kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, sest teil võib olla tekkinud tõsine seisund, mida nimetatakse paradoksaalseks bronhospasmiks.

- Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib ähmane nägemine või muud nägemishäired.
- Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib suurenenud janu, sage urineerimine või seletamatu väsimus (kõrge veresuhkru taseme nähud).

Kopsupõletik

Kui te kasutate seda ravimit KOKi raviks, võib teil olla suurem oht kopsupõletiku (pneumoonia) tekkeks. Vt lõik 4 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

Ärge kasutage seda ravimit astma raviks alla 12-aastastel lastel või KOKi raviks ükskõik millises vanuses lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Relvar Ellipta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Kui te ei ole kindel, mida teie ravim sisaldab, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

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

- beetablokaatoriteks nimetatavad ravimid, näiteks metoprolool, mida kasutatakse **kõrgvererõhu** või **südameprobleemide** 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. Kui te võtate mõnda nimetatud ravimitest, võib arst soovida teid hoolikalt jälgida, sest nende ravimite toimel võivad sageda Relvar Ellipta kõrvaltoimed.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui arst seda lubab.

Ei ole teada, kas selle ravimi koostisosad erituvad rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga, peate enne Relvar Ellipta kasutamist nõu pidama oma arstiga. Ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal, välja arvatud juhul, kui arst seda lubab.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Relvar Ellipta sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Relvar Ellipta't kasutada

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

Astma

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

Relvar Ellipta suurem tugevus (184 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli) ei sobi KOKi raviks.

Relvar Ellipta on ainult suukaudse inhalatsiooni teel manustamiseks.

Kasutage Relvar 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.

Relvar 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 Relvar Ellipta't kasutada

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

Relvar Ellipta on ainult suukaudse inhalatsiooni teel manustamiseks. Relvar 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 Relvar Ellipta't rohkem, kui ette nähtud

Kui te kasutate kogemata Relvar Ellipta't rohkem kui arst on juhendanud, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võimalusel näidake neile inhalaatorit, pakendit või käesolevat infolehte. 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 Relvar Ellipta suuremate annuste toimel võib väheneda organismi poolt loomulikult viisil toodetavate steroidhormoonide kogus.

Kui te unustate Relvar Ellipta't kasutada

Ärge inhaleerige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. 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 Relvar 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 esineb harva (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest).

Kui teil tekib pärast Relvar 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)

Vahetult pärast ravimi manustamist tekkivad hingamisraskused

Relvar Ellipta kasutamisel kohe tekkiv hingamisraskus on harv.

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

Pneumoonia (kopsupõletik) KOK-iga patsientidel (sage kõrvaltoime, võib tekkida kuni ühel inimesel kümnest)

Teavitage oma arsti, kui teil esinevad Relvar Ellipta kasutamise ajal ükskõik millised järgmistest haigusnähtudest, sest need võivad olla kopsupõletiku sümptomid:

- palavik või külmavärinad
- suurenenud limaeritus, lima värvuse muutus
- sagenenud köha või hingamisraskuste süvenemine

Muud kõrvaltoimed:

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 Relvar 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
- häälemuutused
- luude nõrgenemine, mille tagajärjel tekivad luumurrud
- kõhuvalu
- seljavalu
- kõrge kehatemperatuur (palavik)
- liigesvalu
- lihaskrambid

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

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

- ebakorrapärane südametegevus
- ähmane nägemine
- veresuhkru taseme tõus (hüperglükeemia)

Harva esinevad kõrvaltoimed

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Relvar Ellipta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoidke inhalaatorit hermeetiliselt suletud alusel niiskuse eest kaitstult ja eemaldage see alles vahetult enne esmakordset kasutamist. 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.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Relvar Ellipta sisaldab

- Toimeained on flutikasoonfuroaat ja vilanterool.
- 92/22 µg annus: iga inhalatsiooniga manustatav annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 92 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).
- 184/22 µg annus: iga inhalatsiooniga manustatav annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 184 mikrogrammi flutikasoonfuroaati ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt „Relvar Ellipta sisaldab laktoosi“ lõigus 2) ja magneesiumstearaat.

Kuidas Relvar Ellipta välja näeb ja pakendi sisu

Relvar Ellipta on annustatud inhalatsioonipulber.

Ellipta inhalaator 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.

Relvar Ellipta pakendis on 1 inhalaator, mis sisaldab kas 14 või 30 annust (14 või 30 päeva varu), ja mitmikpakendis 90 annust (kolm 30 annusega inhalaatorit) (90 päeva varu). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

Tootja:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

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

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

Menarini Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 83161 11-13

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

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

Sverige

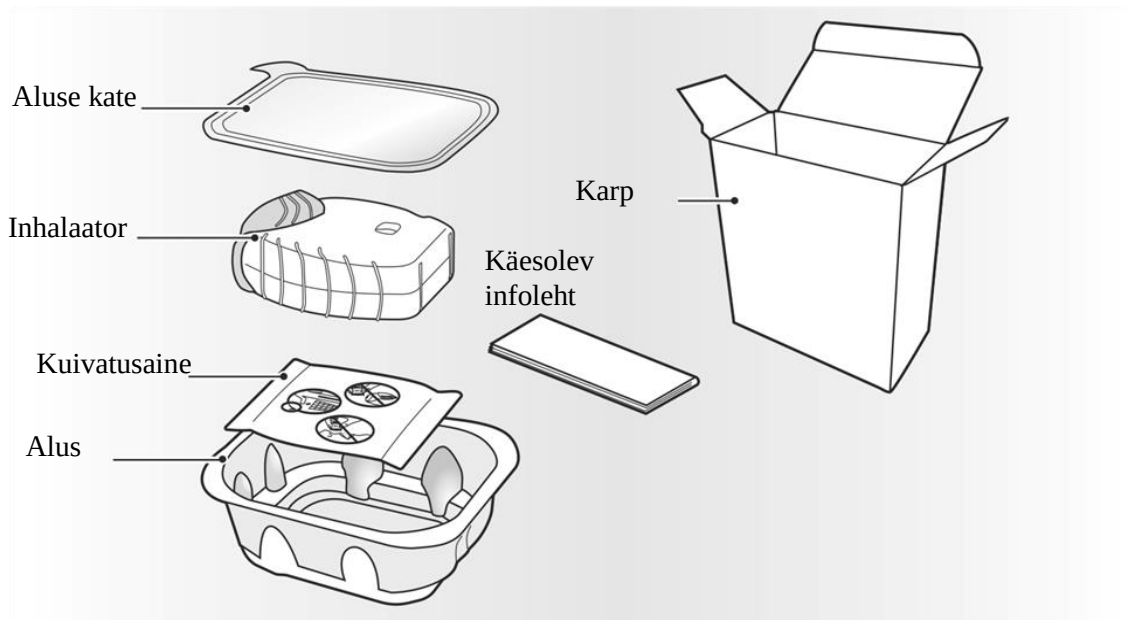
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Samm-sammulised kasutamishühid

Mis on Ellipta inhalaator?

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

Relvar Ellipta inhalaatori karp sisaldab



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



Kui eemaldate inhalaatori aluselt, on see „suletud“ asendis. **Ärge avage inhalaatorit 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.

Kui inhalaatorit hoitakse külmkapis, laske sellel soojeneda toatemperatuurini vähemalt ühe tunni jooksul enne kasutamist.

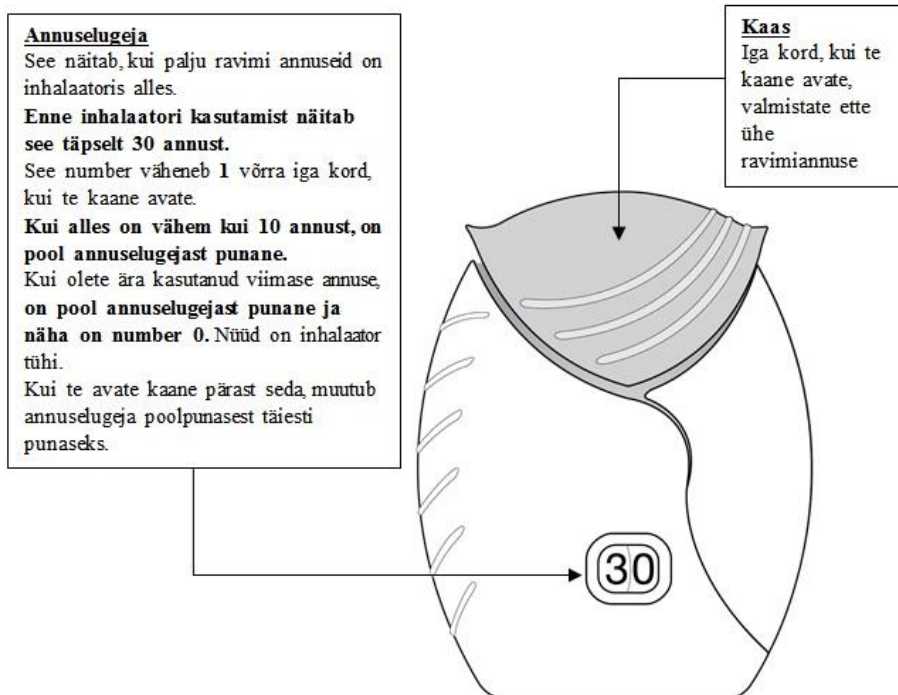
Järgnevalt toodud inhalaatori kasutamishend kehtib nii 30 annust (30 päeva varu) kui 14 annust (14 päeva varu) sisaldava Ellipta inhalaatori puhul.

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.

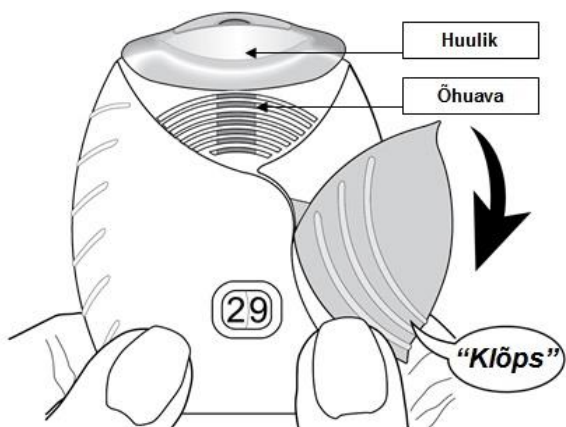
Ühe inhalatsiooniga ei ole võimalik kogemata manustada liiga palju ravimit või kahekordset annust.



2. Annuse ettevalmistamine

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

- Lükake kaas alla, kuni kostub „klõps“.



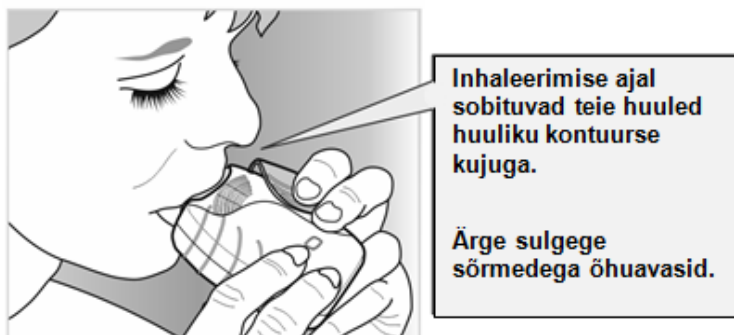
Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis.

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.



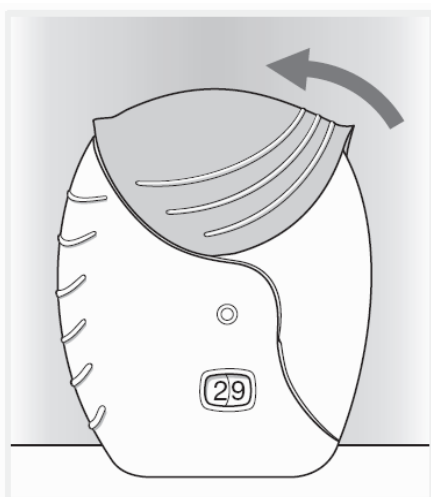
- Hingake üks kord pikalt, ühtlaselt ja sügavalt sisse. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik (vähemalt 3...4 sekundit).
- Eemaldage inhalaator suust.
- Hingake aeglaselt ja rahulikult välja.

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 kaugelt kui võimalik, et huulik katta.



- Pärast inhalaatori kasutamist loputage suud veega, mitte alla neelata.

Nii tekivad väiksema tõenäosusega kõrvaltoimed nagu suu või kurgu valulikkus.