

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 92 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvepiamieji milteliai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvieną kartą įkvėpus, įkvepiama išskirta 92 mikrogramų flutikazono furoato ir 22 mikrogramų vilanterolo (trifenatato pavidalu) dozė (dozė, kuri išsiskiria per kandiklį). Tai atitinka 100 mikrogramų flutikazono furoato ir 25 mikrogramų vilanterolo (trifenatato pavidalu) dozuotų įkvepiamųjų miltelių dozę.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra maždaug 25 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Dozuoti įkvepiamieji milteliai

Baltos spalvos milteliai šviesiai pilkos spalvos inhaliatoriuje (Ellipta) su geltonos spalvos kandiklio dangteliu ir dozės skaitikliu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Astma

Relvar Ellipta skirtas reguliariai gydyti astmą suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kai tinka vartoti vaistinių preparatų (ilgai veikiančių beta₂ agonistų ir įkvepiamųjų kortikosteroidų) derinį:

- pacientams, kuriems įkvepiamieji kortikosteroidai ir prireikus įkvepiami trumpai veikiantys beta₂ agonistai yra nepakankamai veiksmingi;
- pacientams, kurių būklė jau yra tinkamai kontroliuojama vartojant įkvepiamąjį kortikosteroidą ir ilgai veikiančią beta₂ agonistą.

LOPL (lėtinė obstrukcinė plaučių liga)

Relvar Ellipta skirtas LOPL simptomams gydyti suaugusiems, kurių forsuito iškvėpimo tūris (FEV₁) yra < 70 % numatytojo normalaus rodmens (po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimo) ir yra paūmėjimo istorija, nepaisant reguliaraus gydymo bronchų plečiamaisiais vaistiniais preparatais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Astma

Astma sergantiems pacientams turi būti paskirta tokio stiprumo Relvar Ellipta, kuriame yra jų ligos sunkumą atitinkanti flutikazono furoato (FF) dozė. Vaistinio preparato skiriantys gydytojai turi žinoti,

kad astma sergantiems pacientams vieną kartą per parą vartojami 100 mikrogramų flutikazono furoato (FF) atitinka maždaug 250 mikrogramų flutikazono propionato (FP), vartojamo du kartus per parą, o vieną kartą per parą vartojami 200 mikrogramų FF atitinka maždaug 500 mikrogramų FP, vartojamo du kartus per parą.

Suaugusieji bei 12 metų ir vyresni paaugliai

Suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kuriems reikia mažos arba vidutinės įkvėpiamųjų kortikosteroidų dozės kartu su ilgai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu, reikia apgalvotai skirti vieną pradinės Relvar Ellipta 92/22 mikrogramų dozės įkvėpimą vieną kartą per parą. Jeigu Relvar Ellipta 92/22 mikrogramų paciento būklę kontroliuoja nepakankamai, dozė gali būti padidinta iki 184/22 mikrogramų, kas gali papildomai pagerinti astmos kontrolę.

Sveikatos priežiūros specialistai turi reguliariai iš naujo vertinti pacientų būklę, kad pacientas nuolat vartotų optimalaus stiprumo flutikazono furoato / vilanterolo preparatą ir jį keistų, tik nurodžius gydytojui. Dozę reikia titruoti iki mažiausios dozės, kurią vartojant palaikoma veiksminga simptomų kontrolė.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogramų reikia apgalvotai skirti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kuriems reikia didesnės įkvėpiamojo kortikosteroido dozės kartu su ilgai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu.

Pacientai plaučių funkcijos pagerėjimą paprastai pajunta per 15 minučių po Relvar Ellipta įkvėpimo. Vis dėlto pacientui reikia pasakyti, kad norint palaikyti astmos simptomų kontrolę, būtinas reguliarius vaistinio preparato vartojimas kiekvieną dieną net tada, kai simptomų nėra.

Jeigu simptomų atsiranda per laikotarpį tarp dozių, greitam simptomų palengvinimui turi būti vartojama trumpai veikiančio beta₂ adrenoreceptorių agonisto.

Jaunesni kaip 12 metų vaikai

Relvar Ellipta saugumas ir veiksmingumas gydant astmą jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti. Relvar Ellipta negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose.

LOPL

18 metų ir vyresni suaugusieji

Vienas Relvar Ellipta 92/22 mikrogramų įkvėpimas vieną kartą per parą.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogramai nerekomenduojamas pacientų, sergančių LOPL, gydymui. Papildomos naudos vartojant 184/22 mikrogramų dozę, palyginti su 92/22 mikrogramų doze, nėra, bet gali padidėti pneumonijos ir su kortikosteroidų vartojimu susijusių sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pacientai plaučių funkcijos pagerėjimą paprastai pajunta per 16-17 minučių po Relvar Ellipta įkvėpimo.

Vaikų populiacija

Tinkamo Relvar Ellipta vartojimo LOPL sergančių vaikų populiacijoje (jaunesnių kaip 18 metų) nėra.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Pacientams, kuriems yra 65 ar daugiau metų, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Šios populiacijos pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimai su žmonėmis, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, parodė, kad padidėja flutikazono furoato sisteminė ekspozicija (ir C_{max} , ir AUC) (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų reikia dozuoti atsargiai pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, kadangi jiems gali būti didesnė sisteminių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kortikosteroidų vartojimu, rizika.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausia dozė yra 92/22 mikrogramai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Relvar Ellipta yra skirtas tik įkvėpti per burną.

Jis turi būti vartojamas kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

Galutinį sprendimą dėl vaistinio preparato vartojimo ryte ar vakare turi priimti gydytojas.

Po vaistinio preparato įkvėpimo pacientai turi praskalauti burną vandeniu jo nenurydami.

Praleidus dozę, kitą dozę reikia įkvėpti įprastu laiku kitą dieną.

Jeigu vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą inhaliatorių reikia bent vieną valandą palaikyti kambario temperatūroje.

Pirmą kartą naudojant inhaliatorių, tikrinti, ar jis veikia gerai, ir paruošti prietaisą koku nors specialiu būdu nereikia. Reikia vykdyti veiksmas po veiksmo instrukcijas.

Ellipta inhaliatorius yra supakuotas į dėklą, kuriame yra sausiklio paketėlis drėgmei mažinti. Sausiklio paketėlį reikia išmesti, jo negalima atverti, nuryti arba įkvėpti.

Pacientui patariama neatidaryti dėklo iki kol reikės įkvėpti pirmąją dozę.

Pirmą kartą išimant iš dėklo, inhaliatorius bus uždarytas. Inhaliatoriaus etiketėje tam skirtoje vietoje ties užrašu „Suvartoti iki:“ reikia užrašyti išmetimo datą. Suvartojimo laiko pabaiga yra po 6 savaičių nuo inhaliatoriaus dėklo atidarymo dienos. Praėjus šiam laikui, inhaliatoriaus naudoti negalima. Inhaliatoriaus dėklą galima išmesti atidarius jį pirmą kartą.

Toliau nurodytos veiksmas po veiksmo instrukcijos 30 dozių Ellipta inhaliatoriui (30 dienų atsargos) taip pat tinka iki 14 dozių Ellipta inhaliatoriui (14 dienų atsargos).

Vartojimo instrukcijos

1. Perskaitykite tai prieš pradėdami vartoti

Atidarius inhaliatoriaus dangtelį ir jį uždarius, bet neįkvėpus vaistinio preparato, dozė prarandama. Prarasta dozė saugiai uždaroma inhaliatoriaus viduje, bet jos daugiau nebegalima įkvėpti. Neįmanoma atsitiktinai įkvėpti per daug vaistinio preparato arba dvigubą dozę vienu įkvėpimu.

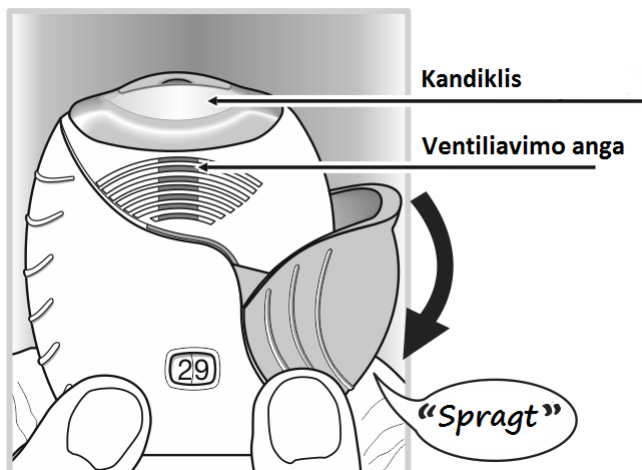
Dangtelis	
Dozių skaitiklis	Kiekvieną kartą atidarę, paruošiate vartojimui vieną vaisto dozę
	Čia parodyta, kiek vaisto dozių liko

2. Paruoškite dozę

Atidarykite dangtelį, kai būsite pasiruošę įkvėpti dozę. Inhaliatoriaus negalima kratyti.

Stumkite dangtelį žemyn, kol pasigirs spragtelėjimas („spragt“). Tada vaistinis preparatas yra paruoštas įkvėpimui.

Patvirtinimui dozės skaitiklyje skaičius sumažėja vienetu. Jeigu dozės skaitiklio skaičius nesumažėja išgirdus spragtelėjimą („spragt“), inhaliatorius neišskirs dozės ir jį reikia grąžinti į vaistinę, kad Jums patartų.



3. Kaip įkvėpti vaistinio preparato

Inhaliatorių reikia laikyti toliau nuo burnos ir giliai iškvėpti (taip, kad nebūtų juntamas diskomfortas), bet negalimakvėpuoti į inhaliatorių.

Kandiklį reikia įkišti tarp lūpų ir tada jį tvirtai sučiauptilūpomis. Įkvėpimo metu negalima pirštais uždengti ventiliavimo angų.

- Įkvėpkite vieną ilgą, tolygų, gilų įkvėpimą. Kiek įmanoma ilgiau sulaikykite kvėpavimą (bent 3-4 sekundes).

- Ištraukite inhaliatorių iš burnos.
- Lėtai ir atsargiai iškvėpkite.



Norėdami įkvėpti vaisto,
lūpomis sučiaupkite
kandiklį.

Neuždenkite ventiliavimo
angų pirštais.

Net tinkamai naudojant inhaliatorių, vaistinio preparato negalima pajusti ar jo paragauti.

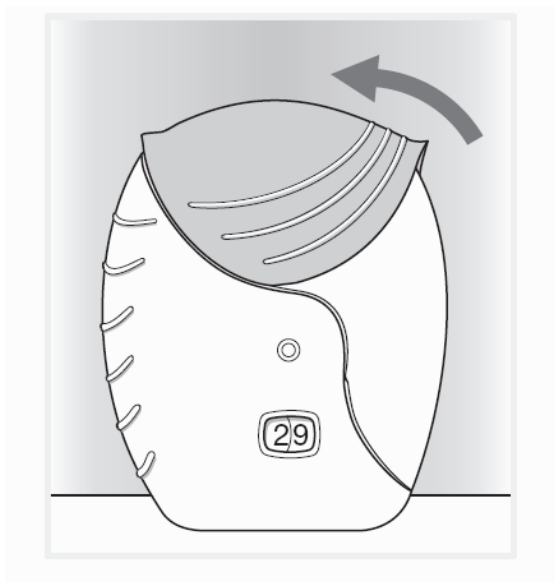
Prieš uždariant dangtelį, inhaliatoriaus kandiklį galima išvalyti, panaudojant sausą audinį.

4. Uždarykite inhaliatorių ir praskalaukite burną

Norėdami uždaryti kandiklį, stumkite dangtelį aukštyn tol, kol jis juda.

Po inhaliatoriaus panaudojimo praskalaukite burną vandeniu, bet jo nenurykite.

Tai sumažins burnos ar gerklės skausmingumo, kaip nepageidaujamo poveikio, atsiradimo tikimybę.



4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ligos pasunkėjimas

Flutikazono furoato / vilanterolo negalima vartoti ūminiams astmos simptomams arba LOPL paūmėjimui, kurie gydomi trumpai veikiančiais bronchų plečiamaisiais vaistiniais preparatais, gydyti. Padidėjęs trumpai veikiančių bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų suvartojimas rodo, kad ligos kontrolė pablogėjo ir gydytojas turi pakartotinai įvertinti paciento būklę.

Pacientams negalima nutraukti astmos arba LOPL gydymo flutikazonu furoatu / vilanterolu neprižiūrint gydytojui, nes nutraukus gydymą, simptomai gali atsinaujinti.

Gydymo flutikazonu furoatu / vilanterolu metu gali pasireikšti su astma susiję nepageidaujami reiškiniai ir ligos paūmėjimai. Pacientams reikia pasakyti, kad tęstų gydymą, bet kreiptųsi į gydytoją, jeigu astmos simptomai ir toliau lieka nekontroliuojamais arba sunkėja, pradėjus gydymą Relvar Ellipta.

Paradoksinis bronchų spazmas

Paradoksinis bronchų spazmas gali pasireikšti švokštimo sustiprėjimu iš karto po dozės pavartojimo. Tai reikia nedelsiant gydyti trumpai veikiančiais įkvėpiamaisiais bronchų plečiamaisiais vaistiniais preparatais. Reikia nedelsiant nutraukti Relvar Ellipta vartojimą, įvertinti paciento būklę ir, jeigu reikia, pradėti kitokį gydymą.

Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms

Vartojant simpatomimetinio poveikio vaistinius preparatus, įskaitant Relvar Ellipta, gali pasireikšti poveikis širdžiai ir kraujagyslėms, pavyzdžiui: širdies aritmijos (pvz.: supraventrikulinė tachikardija ir ekstrasistolės). Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavusiems asmenims buvo vidutinio sunkumo LOPL bei širdies ir kraujagyslių ligos istorija arba padidėjusi širdies ir kraujagyslių ligos rizika, duomenimis, širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika vartojant flutikazono furoato / vilanterolo, palyginti su placebo vartojimu, nepadidėjo (žr. 5.1 skyrių). Vis dėlto, flutikazono furoato / vilanterolo turi būti vartojama atsargiai pacientams, kurie serga sunkia širdies ir kraujagyslių liga arba kuriems yra širdies ritmo sutrikimų, tirotoksikozė, nekoreguota hipokalemija arba polinkis mažoms kalio koncentracijoms serume atsirasti.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia vartoti 92/22 mikrogramų dozę ir stebėti, ar jiems nepasireiškia sisteminės su kortikosteroidais susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 5.2 skyrių).

Sisteminis kortikosteroidų poveikis

Vartojant visus įkvėpiamuosius kortikosteroidus, ypač ilgą laikotarpį skiriant vartoti dideles jų dozes, gali pasireikšti sisteminis poveikis. Tokio poveikio atsiradimo tikimybė yra daug mažesnė nei vartojant geriamuosius kortikosteroidus. Galimas sisteminis poveikis yra Kušingo sindromas, kušingoidiniai požymiai, antinksčių slopinimas, mineralinio kaulų tankio sumažėjimas, vaikų ir paauglių augimo sulėtėjimas, katarakta, glaukoma ir (rečiau) įvairūs psichologiniai ar elgesio reiškiniai, įskaitant psichomotorinį hiperaktyvumą, miego sutrikimus, nerimą, depresiją ar agresyvumą (ypač vaikams).

Flutikazoną furoatą / vilanterolą reikia atsargiai skirti pacientams, kurie serga plaučių tuberkulioze, arba pacientams, kurie serga lėtinėmis arba negydytomis infekcinėmis ligomis.

Regėjimo sutrikimas

Vartojant sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidus, gali pasireikšti regėjimo sutrikimas. Jeigu pacientui pasireiškia tokie simptomai, kaip miglotas matymas ar kiti regėjimo sutrikimai, reikėtų apsvarstyti paciento siuntimą oftalmologo konsultacijai, kad šis įvertintų galimas priežastis, nes tai

gali būti katarakta, glaukoma arba retosios ligos, pavyzdžiui centrinė serozinė chorioretinopatija (CSCR), kurių atvejų buvo užregistruota pavartojus sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidų.

Hiperglikemija

Gauta pranešimų apie gliukozės kiekio padidėjimą diabetu sergančių pacientų kraujyje ir į tai reikia atsižvelgti, skiriant šį vaistinių preparatų pacientams, turintiems cukrinio diabeto istoriją.

Pneumonija LOPL sergantiems pacientams

Nustatyta, kad LOPL sergantiems pacientams, kurie vartoja įkvėpiamųjų kortikosteroidų, dažniau pasireiškia pneumonija, įskaitant pneumoniją, reikalaujančią gydymo į ligoninę. Yra tam tikrų pneumonijos rizikos didėjimo didinant steroido dozę įrodymų, tačiau remiantis visų klinikinių tyrimų duomenimis tokios išvados daryti negalima.

Taip pat nėra įtikinamų klinikinių įrodymų, kurie leistų daryti išvadą dėl nevienodo pneumonijos rizikos dydžio vartojant skirtingų įkvėpiamųjų kortikosteroidų grupės vaistinių preparatų.

Gdytojai turi būti atidūs dėl galimo pneumonijos išsivystymo LOPL sergantiems pacientams, kadangi tokių infekcijų klinikiniai požymiai iš dalies sutampa su LOPL paūmėjimo simptomais.

Pneumonijos rizikos faktoriai LOPL sergantiems pacientams yra esamas rūkymas, vyresnis amžius, mažas kūno masės indeksas (KMI) ir sunki LOPL.

Pneumonija astma sergantiems pacientams

Pneumonijos astma sergantiems pacientams pasireiškė dažnai vartojant didesnes vaistinio preparato dozes. Pneumonijos dažnis astma sergantiems pacientams, vartojantiems 184/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę, skaičiumi buvo didesnis, palyginti su vartojančiais 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę ar placebo (žr. 4.8 skyrių). Rizikos veiksniai nenustatyti.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Manoma, kad vartojant gydomąsias flutikazono furoato / vilanterolo dozes, kliniškai reikšmingos sąveikos tikimybė yra maža, nes po dozės įkvėpimo plazmoje atsiranda tik mažos vaistinio preparato koncentracijos.

Sąveika su beta adrenoreceptorių blokatoriais

Beta₂ adrenoreceptorių blokatoriai gali silpninti beta₂ adrenerginių agonistų poveikį arba veikti priešingai. Reikia vengti vartoti kartu ir su neselektyvaus poveikio, ir su selektyvaus poveikio beta₂ adrenoreceptorių blokatoriais, išskyrus atvejus, kai yra įtikinamų priežasčių jų vartoti.

Sąveika su CYP3A4 inhibitoriais

Ir flutikazono furoato, ir vilanterolo klirensas yra greitas dėl to, kad didelė jų dalis metabolizuojama pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu veikiant kepenų fermentui CYP3A4.

Vartoti kartu su stipraus poveikio CYP 3A4 inhibitoriais (pvz.: ketokonazolu, ritonaviru, vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra kobistato) reikia atsargiai, nes gali padidėti ir flutikazono furoato, ir vilanterolo sisteminės ekspozicijos. Tokio derinio turi būti vengiama, nebent nauda viršytų padidėjusią kortikosteroidų sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką – tokiais atvejais pacientai turi būti stebimi dėl sisteminio kortikosteroidų nepageidaujamo poveikio. Buvo atliktas kartotinių CYP3A4 vaistinių preparatų dozių tyrimas su sveikais tiriamaisiais, kurio metu buvo vartotas sudėtinis flutikazono furoato / vilanterolo preparatas (184/22 mikrogramai) ir stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas (400 mg). Vartojimas kartu padidino vidutinius flutikazono furoato $AUC_{(0-24)}$ ir C_{max} atitinkamai 36 % ir 33 %. Flutikazono furoato ekspozicijos padidėjimas buvo susijęs su vidutinės 0-24 valandų kortizolio koncentracijos serume sumažėjimu 27 %. Vartojimas kartu padidino vidutinius vilanterolo $AUC_{(0-t)}$ ir C_{max} atitinkamai 65 % ir 22 %. Didesnė vilanterolo ekspozicija nebuvo susijusi su sisteminio poveikio, siejamo su agonizmu beta₂ adrenoreceptoriams, padidėjimu širdies susitraukimų dažniui, kalio koncentracijai serume ar QTcF intervalui.

Sąveika su P glikoproteino inhibitoriais

Flutikazonas furoatas ir vilanterolas yra P glikoproteino (P-gp) substratai. Klinikinis farmakologijos tyrimas su sveikais tiriamaisiais, kurie vartojo vilanterolą kartu su stipraus poveikio P-gp ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi verapamiliumi, neparodė jokio reikšmingo poveikio vilanterolo farmakokinetinėms savybėms. Klinikiniai farmakologijos tyrimai su specifiniu P-gp inhibitoriumi ir flutikazonu furoatu neatlikti.

Simpatomimetiniai vaistiniai preparatai

Vartojimas kartu su kitais simpatomimetiniais vaistiniais preparatais (vienu preparatu arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, taikant kombinuotą gydymą) gali stiprinti flutikazono furoato / vilanterolo nepageidaujamas reakcijas. Relvar Ellipta negalima vartoti kartu su kitais ilgai veikiančiais beta₂ adrenoreptorių agonistais arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ilgai veikiančių beta₂ adrenoreptorių agonistų.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, esant kliniškai nereikšmingoms ekspozicijoms (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie flutikazono furoato arba vilanterolo trifenatato vartojimą moterims nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Flutikazoną furoatą / vilanterolą vartoti moterims nėštumo metu galima tik tada, kai nusprendžiama, kad laukiama nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar flutikazono furoato arba vilanterolo trifenatato ir (arba) jų metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Vis dėlto, motinos piene buvo aptikta kitų kortikosteroidų ir beta₂-adrenoreptorių agonistų (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo flutikazonu furoatu / vilanterolu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad flutikazonas furoatas / vilanterolas trifenatatas poveikio vaisingumui nesukelia (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Flutikazonas furoatas arba vilanterolas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Siekiant nustatyti nepageidaujamų reakcijų, susijusių su flutikazonu furoatu / vilanterolu, dažnį, buvo naudoti didelių astmos ir LOPL klinikinių tyrimų duomenys. Astmos klinikinio vystymo programoje dalyvavo iš viso 7 034 pacientai, kurių duomenys buvo įtraukti į bendrą nepageidaujamų reakcijų analizę. LOPL klinikinio vystymo programoje dalyvavo iš viso 6 237 tiriamieji, kurių duomenys buvo įtraukti į bendrą nepageidaujamų reakcijų analizę.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias vartojant flutikazoną furoatą ir vilanterolą buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas ir nazofaringitas. Išskyrus pneumoniją ir lūžius, saugumo duomenys pacientams, kurie serga astma ir LOPL, buvo panašūs. Klinikinių tyrimų metu pneumonija ir lūžiai buvo dažniau stebėti pacientams, sergantiems LOPL.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama (-os) reakcija (-os)	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija* Viršutinių kvėpavimo organų infekcinė liga Bronchitas Gripas Burnos ir gerklės kandidozė	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją, angioedemą, išbėrimą ir urtikariją	Retas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija	Nedažnas
Psichikos sutrikimai	Nerimas	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Drebulys	Labai dažnas Retas
Akių sutrikimai	Miglotas matymas (taip pat žr. 4.4 skyrių).	Nedažnas
Širdies sutrikimai	Ekstrasistolės Palpitacijos Tachikardija	Nedažnas Retas Retas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama (-os) reakcija (-os)	Dažnis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nazofaringitas Burnos ir ryklės skausmas Sinusitas Faringitas Rinitas Kosulys Balso sutrikimas Paradoksalus bronchų spazmas	Labai dažnas Dažnas Retas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija Nugaros skausmas Lūžiai ** Raumenų spazmai	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Dažnas

*, ** Žr. toliau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

* *Pneumonija* (žr. 4.4 skyrių)

Bendros dviejų vienerių metų vidutinio sunkumo ir sunkios LOPL (patikros po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimo metu vidutinis FEV_1 sudarė 45 % numatytojo rodmenis, standartinis nuokrypis [SN] – 13 %) su paūmėjimu praėjusiais metais (n = 3 255) tyrimų duomenų analizės duomenimis, pneumonijos atvejų skaičius per 1 000 paciento metų buvo 97,9 atvejai 184/22 mikrogramų FF/VI, 85,7 atvejai 92/22 mikrogramų FF/VI ir 42,3 atvejai 22 mikrogramų VI grupėse. Sunkios pneumonijos atitinkamų reiškinių skaičius per 1 000 paciento metų buvo atitinkamai 33,6, 35,5 ir 7,6, o grėsmingos pneumonijos atitinkamų reiškinių skaičius per 1 000 paciento metų buvo 35,1 atvejai 184/22 mikrogramų FF/VI, 42,9 atvejai 92/22 mikrogramų FF/VI, 12,1 atvejų 22 mikrogramų VI grupėse. Galiausiai, pagal ekspoziciją pakoreguotos mirtinos pneumonijos buvo 8,8 atvejo 184/22 mikrogramų FF/VI, palyginti su 1,5 atvejo 92/22 mikrogramų FF/VI ir 0 atveju 22 mikrogramų VI grupėse.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo (SUMMIT), kuriame dalyvavusiems asmenims buvo vidutinio sunkumo LOPL (patikros po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimo metu vidutinis procentinis FEV_1 rodmuo sudarė 60 %, SN – 6 %) ir širdies ir kraujagyslių ligos istorija arba padidėjusi širdies ir kraujagyslių ligos rizika, duomenimis, pneumonijos dažnis vartojant FF/VI, FF, VI ir placebą buvo: nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 6 %, 5 %, 4 %, 5 %, sunkių nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 3 %, 4 %, 3 %, 3 %, išnagrinėtų mirties dėl pneumonijos gydymo metu atvejų – atitinkamai 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %. Dažniai, koreguoti atsižvelgiant į ekspoziciją (per 1 000 gydymo metų), buvo: nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 39,5, 42,4, 27,7, 38,4, sunkių nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 22,4, 25,1, 16,4, 22,2, išnagrinėtų mirties dėl pneumonijos gydymo metu atvejų – atitinkamai 1,8, 1,5, 0,9, 1,4.

Bendros 11 astmos tyrimų (7 034 pacientai) analizės duomenimis, pneumonijos dažnis per 1 000 paciento metų buvo 18,4 atvejo 184/22 mikrogramų FF/VI, palyginti su 9,6 atvejo 92/22 mikrogramų FF/VI ir 8 atvejais placebo grupėje.

** *Lūžiai*

Dviejų kartotinių 12 mėnesių tyrimų, kuriuose dalyvavo iš viso 3 255 LOPL sergantys pacientai, bendras kaulų lūžių dažnis visose gydymo grupėse buvo mažas, dažnis buvo didesnis visose gydymo Relvar Ellipta grupėse (2 %), palyginti su 22 mikrogramų vilanterolo grupe (< 1 %). Nors daugiau

lūžių buvo Relvar Ellipta grupėse, palyginti su 22 mikrogramų vilanterolo grupe, lūžiai paprastai siejami su kortikosteroidų vartojimu (t. y. stuburo kompresija / krūtinės ir juosmens slankstelių lūžiai, klubo ir gūžduobės lūžiai) pasireiškė < 1 % pacientų gydymo Relvar Ellipta ir vilanterolu grupėse.

SUMMIT tyrimo duomenimis, visų lūžių vartojant FF/VI, FF, VI ir placebo atvejų dažnis buvo 2 % kiekvienoje iš grupių. Su IKS vartojimu dažnai siejami lūžiai buvo diagnozuoti mažiau kaip 1 % pacientų kiekvienoje iš grupių. Visų lūžių reiškinio dažniai, koreguoti atsižvelgiant į ekspoziciją (per 1 000 gydymo metų), buvo atitinkamai 13,6, 12,8, 13,2, 11,5. Su IKS vartojimu dažnai siejamų lūžių dažniai buvo atitinkamai 3,4, 3,9, 2,4, 2,1.

Bendros 11 astmos tyrimų (7 034 pacientai) analizės duomenimis, lūžių dažnis buvo < 1 % ir lūžiai dažniausiai buvo susiję su trauma.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Flutikazono furoato / vilanterolo perdozavimas gali sukelti požymius ir simptomus dėl kiekvienos sudėtyje esančios veikliosios medžiagos poveikio, įskaitant poveikį, kuris pasireiškė perdozavus kitų beta₂ adrenoreceptorių agonistų ir atitinkantį žinomą įkvepiamųjų kortikosteroidų grupės vaistinių preparatų poveikį (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas

Specialaus flutikazono furoato / vilanterolo perdozavimo gydymo nėra. Perdozavus vaistinio preparato, jeigu reikia, pacientui reikia skirti palaikomąsias priemones ir tinkamai stebėti jų būklę.

Kardioselektyvią beta adrenoreceptorių blokadą apsvarstyti galima tik pasireiškus stipriam vilanterolo perdozavimo poveikiui, kuris yra kliniškai reikšmingas ir kai nėra reakcijos į palaikomąsias priemones. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs bronchų spazmas, kardioselektyvią beta adrenoreceptorių blokadą sukeliančius vaistinius preparatus vartoti reikia atsargiai.

Kitas gydymas skiriamas pagal kliniškes indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jei tokios yra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai obstrukcinėms kvėpavimo organų ligoms gydyti, adrenerginių vaistų deriniai su kortikosteroidais ar kitais vaistais, išskyrus anticholinerginius vaistinius preparatus. ATC kodas – R03AK10.

Veikimo mechanizmas

Flutikazonas furoatas ir vilanterolas priklauso dviem vaistinių preparatų grupėms (sintetinis kortikosteroidas ir selektyvaus poveikio ilgai veikiantis beta₂ adrenoreceptorių agonistas).

Farmakodinaminis poveikis

Flutikazonas furoatas

Flutikazonas furoatas yra sintetinis trifluorintas kortikosteroidas, sukeliantis stiprų priešuždegiminį poveikį. Tikslus mechanizmas, kuriuo veikdamas flutikazonas furoatas veikia astmos ir LOPL simptomus, nežinomas. Nustatyta, kad kortikosteroidai sukelia labai įvairų poveikį kelių rūšių ląstelėms (pvz.: eozinofilams, makrofagams, limfocitams) ir mediatoriams (pvz.: citokinams ir chemokinams, dalyvaujantiems uždegimo procese).

Vilanterolo trifenatatas

Vilanterolo trifenatatas yra selektyvus poveikio ilgai veikiantis beta₂ adrenoreceptorių agonistas (IVBA).

Farmakologinis veikliųjų medžiagų beta₂ adrenoreceptorių agonistų, įskaitant vilanterolo trifenatata, poveikis pasireiškia bent jau iš dalies dėl viduląstelinės adenilatciklazės (fermentas, kuris veikia adenožino trifosfato [ATF] vartimą cikliniu-3',5'-adenožino monofosfatu [cikliniu AMF]) stimuliavimo. Padaugėjęs ciklinio AMF, atsipalaiduoja bronchų lygieji raumenys ir slopinamas greito padidėjusio jautrumo mediatorių išskyrimas iš ląstelių, ypač iš putliųjų ląstelių.

Tarp kortikosteroidų ir IVBA pasireiškia molekulinė sąveika, nes steroidai aktyvina beta₂ adrenoreceptoriaus geną, didindami receptorių skaičių ir jautrumą, o IVBA paruošia gliukokortikoidų receptorių su steroidais susijusiam aktyvinimui ir didina ląstelės branduolio translokaciją. Dėl šios sinergetinės sąveikos didėja priešuždegiminis aktyvumas (tai įrodyta *in vitro* ir *in vivo* su įvairiomis uždegiminėmis ląstelėmis, kurios yra svarbios ir astmos, ir LOPL patologinei fiziologijai). Tiriant vienbranduoles ląsteles LOPL sergančių tiriamųjų periferiniame kraujyje, buvo stebėtas stipresnis priešuždegiminis poveikis vartojant flutikazono furoato / vilanterolo derinio, palyginti su vieno flutikazono furoato vartojimu, esant koncentracijoms, kurios pasiekiamos vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes. IVBA komponento priešuždegiminį poveikį stiprinantis efektas buvo panašus į priešuždegiminį efektą, pasiekiamą vartojant kitų IKS / IVBA derinių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Astma

Trijų įvairios trukmės III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotų tyrimų (HZA106827, HZA106829 ir HZA106837) metu buvo įvertintas flutikazono furoato / vilanterolo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems ir paaugliams pacientams, sergantiems persistuojančia astma. Visi tiriamieji vartojo IKS (įkvėpiamąjį kortikosteroidą) kartu su arba be IVBA ne trumpiau kaip 12 savaičių prieš pirmąjį apsilankymą. Visi HZA106837 tyrimo pacientai buvo patyrę bent vieną paūmėjimą, dėl kurio teko gydytis geriamaisiais kortikosteroidais, per vienerius metus iki pirmojo apsilankymo. HZA106827 buvo 12-os savaičių trukmės tyrimas, kuriuo buvo įvertintas 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (n = 201) ir 92 mikrogramų FF (n = 205) veiksmingumas, palyginti su placebo (n = 203), visus preparatus vartojant vieną kartą per parą. HZA106829 buvo 24-ių savaičių trukmės tyrimas, kuriuo buvo įvertintas 184/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (n = 197) ir 184 mikrogramų FF (n = 194) veiksmingumas, abu vaistinius preparatus vartojant vieną kartą per parą, palyginti su 500 mikrogramų FP doze du kartus per parą (n = 195).

Pagrindinės HZA106827/HZA106829 tyrimų veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo mažiausiojo FEV₁ (prieš bronchų plečiavimo vaistinio preparato pavartojimą ir prieš dozę) pokytis gydymo laikotarpio pabaigoje, palyginti su rodmeniu, išmatuotu per pirmąjį apsilankymą klinikoje, visiems tiriamiesiems ir įvertintas serijinių FEV₁ matavimų per 0-24 valandas po dozės pavartojimo vidurkis, apskaičiuotas tiriamųjų pogrupyje gydymo laikotarpio pabaigoje. 24 valandų laikotarpį, kai nereikėjo skubios pagalbos, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu, buvo svarbi antrinė vertinamoji baigtis. Šių tyrimų pagrindinių ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. HZA106827 ir HZA106829 tyrimų pagrindinių ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių duomenys

Tyrimo Nr.	HZA106829		HZA106827	
Gydymui skirta FF/VI* dozė (mikrogramais)	FF/VI 184/22 vieną kartą per parą, palyginti su FF 184 vieną kartą per parą	FF/VI 184/22 vieną kartą per parą, palyginti su FP 500 du kartus per parą	FF/VI 92/22 vieną kartą per parą, palyginti su FF 92 vieną kartą per parą	FF/VI 92/22 vieną kartą per parą, palyginti su placebo vieną kartą per parą
Mažiausiojo FEV₁ pokytis, palyginti su pradiniu, paskutinįjį stebėjimą perkeltiant į ateitį (angl. the Last Observation Carried Forward [LOCF])				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	193 ml p<0,001 (108, 277)	210 ml p<0,001 (127, 294)	36 ml p=0,405 (-48, 120)	172 ml p<0,001 (87, 258)
Svertinis serijinių matavimų FEV₁ vidurkis per 0-24 valandas po dozės				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	136 ml p=0,048 (1, 270)	206 ml p=0,003 (73, 339)	116 ml p=0,06 (-5, 236)	302 ml p<0,001 (178, 426)
24 valandų laikotarpį, kai nereikėjo skubios pagalbos, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	11,7 % p<0,001 (4,9, 18,4)	6,3 % p=0,067 (-0,4, 13,1)	10,6 % p<0,001 (4,3, 16,8)	19,3 % p<0,001 (13,0, 25,6)
24 valandų laikotarpį, kai nebuvo simptomų, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	8,4 % p=0,010 (2,0, 14,8)	4,9 % p=0,137 (-1,6, 11,3)	12,1 % p<0,001 (6,2, 18,1)	18,0 % p<0,001 (12,0, 23,9)
Didžiausio iškvėpimo greičio iki vidurdienio pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	33,5 l/min. p<0,001 (22,3, 41,7)	32,9 l/min. p<0,001 (24,8, 41,1)	14,6 l/min. p<0,001 (7,9, 21,3)	33,3 l/min. p<0,001 (26,5, 40,0)
Didžiausio iškvėpimo greičio po vidurdienio pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	30,7 l/min. p<0,001 (22,5, 38,9)	26,2 l/min. p<0,001 (18,0, 34,3)	12,3 l/min. p<0,001 (5,8, 18,8)	28,2 l/min. p<0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikazonas furoatas / vilanterolas

HZA106837 tyrimo metu gydymo trukmė buvo įvairi (nuo mažiausios 24 savaitių iki didžiausios 76 savaitių trukmės, dauguma pacientų buvo gydyti ne trumpiau kaip 52 savaites). HZA106837 tyrimo metu pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (n = 1 009), arba 92 mikrogramų FF (n = 1 010), visus preparatus vartojant vieną kartą per parą. HZA106837 tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki pirmojo sunkaus astmos paūmėjimo. Sunkus astmos paūmėjimas buvo apibūdinamas astmos pasunkėjimu, dėl kurio prireikė vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidus ne trumpiau kaip 3 dienas, arba ambulatoriškai gydomam pacientui teko gultis į ligoninę ar kreiptis į skubios pagalbos skyrių dėl astmos, kurią teko gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais. Be to, kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo įvertintas koreguotas vidutinis mažiausiojo FEV₁ pokytis, palyginti su pradiniu.

HZA106837 tyrimo metu rizika patirti sunkų astmos paūmėjimą pacientams, gydytiems 92 /22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, sumažėjo 20 %, palyginti su vien tik 92 mikrogramų FF vartojimu (rizikos santykis 0,795, p = 0,036 95 % PI [0,642, 0,985]). Sunkaus

astmos paūmėjimo dažnis pacientui per metus 92 mikrogramų FF grupėje buvo 0,19 (maždaug 1 atvejis kas 5 metus) ir 0,14 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo grupėje (maždaug 1 atvejis kas 7 metus). Paūmėjimo dažnio santykis 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo grupėje, palyginti su 92 mikrogramų FF grupe, buvo 0,755 (95 % PI 0,603, 0,945). Tai rodo sunkaus astmos paūmėjimo dažnio sumažėjimą 25 % tiriamiesiems, gydomiems 92 /22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, palyginti su vartojančiais 92 mikrogramų FF ($p = 0,014$). 24 valandas trunkantis flutikazono furoato / vilanterolo bronchų plečiamasis poveikis išsilaikė per pirmųjų gydymo metų laikotarpį ir nebuvo veiksmingumo sumažėjimo apraiškų (nepasireiškė tachifilaksija). Vartojant 92 /22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, nuolat buvo stebimas mažiausio FEV_1 pagerėjimas nuo 83 ml iki 95 ml 12-tą, 36-tą ir 52-ą savaitėmis bei tyrimo pabaigoje, palyginti su 92 mikrogramų FF ($p < 0,001$ 95 % PI 52, 126 ml tyrimo pabaigoje). Keturiasdešimt keturių (44) procentų 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo vartojimo grupės pacientų būklė buvo gerai kontroliuojama ($ACQ7 \leq 0,75$) gydymo pabaigoje, palyginti su 36 % tiriamųjų 92 mikrogramų FF grupėje ($p < 0,001$ 95 % PI 1,23, 1,82).

Palyginimo su salmeterolio / flutikazono propionato deriniais tyrimai

Dvidešimt keturių (24) savaitių tyrimo (HZA113091), kuriame dalyvavo suaugę ir paaugliai pacientai, sergantys nekontroliuojama persistuojančia astma, metu ir 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, vartojamo vieną kartą per parą vakarais, ir 50/250 mikrogramų salmeterolio/FP preparatas, vartojamas du kartus per parą, pagerino plaučių funkciją, palyginti su pradine. Koreguotas vidutinis 0-24 valandų FEV_1 svertinio vidurkio padidėjimas, palyginti su pradiniu, 341 ml (flutikazonas furoatas / vilanterolas) ir 377 ml (salmeterolis / FP) parodė bendrąją plaučių funkcijos pagerėjimą per 24 valandas, gydant abiem būdais. Koreguotas vidutinis 37 ml skirtumas tarp grupių buvo statistiškai nereikšmingas ($p = 0,162$). Įvertinus mažiausią FEV_1 , flutikazono furoato / vilanterolo grupės tiriamieji pasiekė 281 ml mažiausių kvadratų vidutinį pokytį, palyginti su pradiniu, o salmeterolio / FP grupėje – 300 ml pokytį (koreguoto vidurkio skirtumas 19 ml [95 % PI: -0,073, 0,034] buvo statistiškai nereikšmingas [$p = 0,485$]).

Norint įrodyti, kad gydymas 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo vieną kartą per parą yra ne blogesnis (nustatius ribinį mažiausią FEV_1 -100 ml) už gydymą 50/250 mikrogramų salmeterolio / FP du kartus per parą, buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių, 24 savaitių tyrimas (201378), kuriame dalyvavo suaugusieji ir paaugliai, kurių astma buvo gerai kontroliuojama po 4 gydymo savaitių 50/250 mikrogramų salmeterolio/FP du kartus per parą vartojant atviru būdu ($N = 1\,504$). Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu paskyrus vartoti FF/VI vieną kartą per parą, plaučių funkcija išliko panaši kaip ir tiriamųjų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti salmeterolį/FP du kartus per parą [mažiausiojo FEV_1 skirtumas +19 ml (95 % PI: -11, 49)].

Palyginamųjų tyrimų su salmeterolio / FP arba IKS / IVBA deriniais, norint tinkamai palyginti poveikį astmos paūmėjimui, neatlikta.

Flutikazono furoato monoterapija

Dvidešimt keturių (24) savaitių atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo tyrimo (FFA112059) metu buvo įvertintas 92 mikrogramų FF dozės vieną kartą per parą [$n = 114$] ir 250 mikrogramų FP du kartus per parą [$n = 114$] saugumas ir veiksmingumas, palyginti su placebo [$n = 115$] suaugusiems ir paaugliams pacientams, sergantiems persistuojančia astma. Visi tiriamieji vartojo pastovią IKS dozę ne trumpiau kaip 4 savaites prieš pirmąjį apsilankymą (atrankos apsilankymas) ir per 4 savaites po pirmojo apsilankymo jiems nebuvo leidžiama vartoti IVBA. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo mažiausiojo FEV_1 (prieš bronchų plečiamąjį vaistinį preparatą ir prieš dozę) apsilankymo klinikoje metu pokytis gydymo laikotarpio pabaigoje, palyginti su pradiniu. 24 valandų laikotarpiu, kai nereikėjo skubios pagalbos, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu, per 24 gydymo savaites buvo svarbi antrinė vertinamoji baigtis. Praėjus 24 savaitėms, FF ir FP padidino mažiausią FEV_1 atitinkamai 146 ml (95 % PI 36, 257 ml, $p = 0,009$) ir 145 ml (95 % PI 33, 257 ml, $p = 0,011$), palyginti su placebo. Ir FF, ir FP didino procentinę 24 valandų laikotarpiu, kai

nerieikėjo skubios pagalbos, dalį atitinkamai 14,8 % (95 % PI 6,9, 22,7, $p < 0,001$) ir 17,9 % (95 % PI 10,0, 25,7, $p < 0,001$), palyginti su placebo.

Provokacijos alergenu tyrimas

Bronchus saugantis 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo poveikis, atsižvelgiant į ankstyvąjį ir vėlyvąjį atsaką įkvėpus alergeno, buvo įvertintas kartotinių dozių placebo kontroliuojamojo keturių grupių kryžminio tyrimo (HZA113126), kuriame dalyvavo lengva astma sergantys pacientai, metu. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir vartojo 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, 92 mikrogramų FF, 22 mikrogramų vilanterolo dozes arba placebo vieną kartą per parą 21 dieną, po to buvo atlikta provokacija alergenu praėjus 1 valandai po paskutiniosios dozės. Alergenas buvo namų dulkių erkės, kačių pleiskanos arba beržų žiedadulkės. Alergeno pasirinkimas buvo pagrįstas individualiu atrankos mėginiu. Serijinių FEV_1 matavimų duomenys buvo palyginti su prieš paveikiant alergenui buvusiais rodmenimis, išmatuotais po fiziologinio tirpalo įkvėpimo (pradinis). Apskritai didžiausias poveikis ankstyvajam astmos atsakui buvo stebėtas vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę, palyginti su 92 mikrogramų vieno FF arba 22 mikrogramų vieno vilanterolo doze. Ir 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, ir 92 mikrogramų FF beveik panaikino vėlyvąjį astmos atsaką, palyginti su vienu vilanterolu. 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozė reikšmingai geriau saugojo nuo alergeno sukeltą bronchų hiperreaktyvumą, palyginti su FF ar vilanterolo monoterapija, remiantis metacholino provokacijos 22-ą dieną įvertinimu.

Bronchoprotekcinio poveikio ir poveikio pogumburio, hipofizės ir antinksčių ašiai tyrimas

FF bronchoprotekcinis poveikis ir poveikis pogumburio, hipofizės ir antinksčių ašiai, palyginti su FP ar budezonidu (BUD), buvo tirti didėjančių kartotinių dozių, placebo kontroliuojamojo, kryžminio tyrimo (203162), metu. Šiame tyrime dalyvavo 54 suaugę, astmos istoriją turintys tiriamieji, kuriems būdingas pernelyg didelis kvėpavimo takų reaktyvumas ir prognozuojamas 65 % ar didesnis FEV_1 . Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į vieno ar dviejų gydymo laikotarpių, apimančių penkias 7 dienų dozės didinimo fazes, grupes ir jiems buvo paskirta vartoti FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramų per parą), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 mikrogramų per parą), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 mikrogramų per parą) arba placebo. Po kiekvienos dozės didinimo fazės buvo įvertintas bronchoprotekcinis poveikis pagal pernelyg stiprų kvėpavimo takų atsaką į provokaciją adenoizino-5'-monofosfatu (AMF) (provokacinė koncentracija, sukelianti 20 % ar didesnę FEV_1 sumažėjimą [AMP PC20]) ir įvertintas kortizolio koncentracijų plazmoje per 24 valandas vidurkis.

Vartojant astmai gydyti registruotas gydomąsias dozes, AMP PC20 (mg/ml) ir kortizolio slopinimo (%) rodmenys buvo: vartojant FF (100-200 mikrogramų per parą), atitinkamai nuo 81 iki 116 mg/ml ir nuo 7 % iki 14 %, vartojant FP (200-2 000 mikrogramų per parą), atitinkamai nuo 20 iki 76 mg/ml ir nuo 7 % iki 50 %, vartojant BUD (400-1 600 mikrogramų per parą), atitinkamai nuo 24 iki 54 mg/ml ir nuo 13 % iki 44 %.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

LOPL klinikinę vystymo programą sudarė 12 savaičių (HZA113107), du 6 mėnesių (HZA112206, HZA112207), du vienerių metų (HZA102970, HZA102871) ir vienas ilgiau kaip 1 metus trukęs tyrimas (SUMMIT). Tai buvo atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo kliniškai diagnozuota LOPL. Šie tyrimai apėmė plaučių funkcijos parametrus, dusulio ir vidutinio ar sunkaus paūmėjimo įvertinimus.

Šešių mėnesių tyrimai

HZA112206 ir HZA112207 buvo 24 savaičių atsitiktinių imčių dvigubai koduoti placebo kontroliuojamieji paralelinių grupių tyrimai, kurių metu derinio su vilanterolu poveikis buvo palygintas su vieno FF ir placebo poveikiu. HZA112206 tyrimo metu buvo įvertintas 46/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo [$n = 206$] ir 92/22 mikrogramų flutikazono furoato

/ vilanterolo [n = 206] veiksmingumas, palyginti su 92 mikrogramų FF [n = 206], 22 mikrogramų vilanterolo [n = 205] ir placebo [n = 207], visus preparatus vartojant vieną kartą per parą. HZC112207 tyrimo metu buvo įvertintas 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo [n = 204] ir 184/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo [n = 205] veiksmingumas, palyginti su 92 mikrogramų FF [n = 204], 184 mikrogramų FF [n = 203], 22 mikrogramų vilanterolo [n = 203] ir placebo [n = 205], visus preparatus vartojant vieną kartą per parą.

Visi pacientai atrankos metu turėjo turėti rūkymo istoriją ir surūkyti ne mažiau kaip 10 pakuočių per metus, 0,70 ar mažesnę FEV_1/FVC santykį po salbutamolio pavartojimo, 70 % ar mažiau numatytojo FEV_1 po salbutamolio pavartojimo arba ≥ 2 balų dusulį pagal modifikuotą medicininių tyrimų tarybos (angl. *the Modified Medical Research Council [mMRC]*) skalę (0-4 balai). HZC112206 ir HZC112207 tyrimų atrankos metu vidutinis FEV_1 prieš bronchų plečiamojo vaistinio preparato pavartojimą buvo atitinkamai 42,6 % ir 43,6 % numatytojo, o vidutinis grįžtamumas atitinkamai 15,9 % ir 12,0 %. Pagrindinės vertinamosios baigtys abiejų tyrimų metu buvo svertinis FEV_1 vidurkis praėjus nuo 0 iki 4 valandų po dozės pavartojimo 168-tą dieną ir mažiausiojo FEV_1 prieš dozę pokytis, palyginti su pradiniu, 169-tą dieną.

Remiantis bendra abiejų tyrimų duomenų analize, 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozė parodė kliniškai reikšmingą plaučių funkcijos pagerėjimą. Koreguotas vidutinis mažiausiasis FEV_1 169-tą dieną vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo ir vilanterolą padidėjo atitinkamai 129 ml (95 % PI: 91, 167 ml, $p < 0,001$) ir 83 ml (95 % PI: 46, 121 ml, $p < 0,001$), palyginti su placebo. Vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, mažiausiasis FEV_1 padidėjo 46 ml, palyginti su vilanterolu (95 % PI: 8, 83 ml, $p = 0,017$). Koreguotas svertinis FEV_1 per 0-4 valandas vidurkis 168-tą dieną vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo ir vilanterolą padidėjo atitinkamai 193 ml (95 % PI: 156, 230 ml, $p < 0,001$) ir 145 ml (95 % PI: 108, 181 ml, $p < 0,001$), palyginti su placebo. Koreguotas svertinis FEV_1 per 0-4 valandas vidurkis vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo padidėjo 148 ml, palyginti su vieno FF vartojimu (95 % PI: 112, 184 ml, $p < 0,001$).

12 mėnesių tyrimai

HZC102970 ir HZC102871 buvo 52 savaitių atsitiktinių imčių dvigubai koduoti paralelinių grupių tyrimai, kurių metu 184/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, 46/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo poveikis vidutinio ar sunkaus ligos paūmėjimo pacientams, sergantiems LOPL, turintiems rūkymo istoriją ir surūkantiems ne mažiau kaip 10 pakuočių per metus, 0,70 ar mažesnę FEV_1/FVC santykį po salbutamolio pavartojimo, 70 % ar mažiau prognozuojamojo FEV_1 po salbutamolio pavartojimo ir įrodytą ≥ 1 LOPL paūmėjimo, dėl kurio teko skirti antibiotikų ir (arba) geriamųjų kortikosteroidų arba gydyti ligoninėje per 12 mėnesių laikotarpį prieš pirmąjį apsilankymą, per metus istoriją, vidutinio sunkumo ar sunkaus paūmėjimo dažniui per metus buvo palygintas su 22 mikrogramų vilanterolo poveikiu, visus preparatus vartojant vieną kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ar sunkaus paūmėjimo dažnis per metus. Vidutinio sunkumo ar sunkus paūmėjimas buvo apibūdinamas pasunkėjusiais simptomais, kuriuos teko gydyti geriamaisiais kortikosteroidais ir (arba) antibiotikais arba ambulatoriškai gydomą pacientą guldyti į ligoninę. Abiejuose tyrimuose buvo 4 savaitių prisitaikymo laikotarpis, kurio metu visi tiriamieji atviru būdu vartojo 50/250 mikrogramų salmeterolio / FP du kartus per parą kartu, siekiant standartizuoti LOPL farmakoterapiją ir stabilizuoti ligonio būklę prieš atsitiktinį suskirstymą 52 savaites koduotu būdu vartoti tiriamąjį vaistinį preparatą. Prieš prisitaikymo laikotarpį tiriamieji nutraukė pirmiau vartotų vaistinių preparatų LOPL gydyti vartojimą, išskyrus trumpai veikiančius bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus. Gydomo laikotarpiu nebuvo leidžiama kartu įkvėpti ilgai veikiančių bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų (β_2 adrenoreceptorių agonisto ar anticholinerginio vaistinio preparato), kombinuotų ipratropio / salbutamolio preparatų, vartoti geriamųjų β_2 adrenoreceptorių agonistų ir teofilino preparatų. Buvo leidžiama vartoti geriamuosius kortikosteroidus ir antibiotikus LOPL paūmėjimui gydyti pagal specialias vartojimo rekomendacijas. Prireikus, visų tyrimų metu tiriamieji vartojo salbutamolį.

Abiejų tyrimų duomenys parodė, kad gydymas 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo doze vieną kartą per parą lėmė mažesnę vidutinio sunkumo ar sunkių LOPL paūmėjimų dažnį per metus, palyginti su vilanterolo vartojimu (2 lentelė).

2 lentelė. Paūmėjimo dažnio po 12 gydymo mėnesių analizė

Vertinamoji baigtis	HZA102970		HZA102871		Bendri HZA102970 ir HZA102871 duomenys	
	Vilanterolas (n=409)	92/22 flutikazono furoato / vilanterolo (n=403)	Vilanterolas (n=409)	92/22 flutikazono furoato / vilanterolo (n=403)	Vilanterolas (n=818)	92/22 flutikazono furoato / vilanterolo (n=806)
Vidutinio sunkumo ir sunkūs paūmėjimai						
Koreguotas vidutinis dažnis per metus	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Santykis, palyginti su VI 95 % PI p-reikšmė % sumažėjimas (95 % PI)		0,79 (0,64, 0,97) 0,024 21 (3, 36)		0,66 (0,54, 0,81) < 0,001 34 (19, 46)		0,73 (0,63, 0,84) < 0,001 27 (16, 37)
Absoliutus atvejų skaičiaus per metus skirtumas, palyginti su VI (95 % PI)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Laikotarpis iki pirmojo paūmėjimo: Rizikos santykis (95 % PI) % rizikos sumažėjimas		0,80 (0,66, 0,99) 20		0,72 (0,59, 0,89) 28		0,76 (0,66, 0,88) 24
p-reikšmė		0,036		0,002		p<0,001

Remiantis bendrąja HZA102970 ir HZA102871 tyrimų duomenų 52-ąją savaitę analize, vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę, palyginti su 22 mikrogramų vilanterolo, buvo pastebėtas koreguoto mažiausio FEV_1 vidurkio pagerėjimas (42 ml 95 % PI: 19, 64 ml, $p < 0,001$). Flutikazono furoato / vilanterolo sukeltas bronchų plečiamasis poveikis 24 valandas buvo palaikomas nuo pirmosios dozės per visą vienerių metų gydymo laikotarpį, nemažėjant veiksmingumui (nebuvo tachifilaksijos).

Šiuose tyrimuose dalyvavo iš viso 2 009 (62 %) pacientai, turintys širdies ir kraujagyslių sutrikimų istoriją/rizikos veiksnių atrankos metu. Širdies ir kraujagyslių sutrikimų istorijos/rizikos veiksnių dažnis buvo panašus gydymo grupėse, pacientams dažniausiai pasireiškė hipertenzija (46 %), rečiau – hipercholesterolemija (29 %) ir cukrinis diabetas (12 %). Šiame pogrupyje buvo stebėtas panašus

poveikis vidutinio sunkumo ir sunkaus paūmėjimo sumažėjimui, palyginti su bendrąja populiacija. Pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių sutrikimų istoriją/rizikos veiksnių, 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo reikšmingai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnį per metus, palyginti su vilanterolu (koreguotas vidutinis dažnis per metus buvo atitinkamai 0,83 ir 1,18), sumažėjimas 30 % (95 % PI 16, 42 %, $p < 0,001$). Be to, šiame pogrupyje buvo pastebėtas koreguoto mažiausiojo FEV_1 vidurkio pagerėjimas 52-ąją savaitę vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę, palyginti su 22 mikrogramų vilanterolo doze (44 ml 95 % PI: 15, 73 ml, [$p = 0,003$]).

Ilgesnės kaip 1 metų trukmės tyrimai

SUMMIT tyrimas buvo daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu buvo įvertintas 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozės poveikis išgyvenamumui, palyginti su placebo. Tyrime dalyvavo 16 485 tiriamieji. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo mirtingumas nuo visų priežasčių, o antrinė vertinamoji baigtis – visi širdies ir kraujagyslių reiškiniai (gydymo metu ištikusi mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligos, miokardo infarktas, insultas, nestabilioji krūtinės angina arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis).

Prieš suskirstymą į grupes atsitiktinių imčių būdu tiriamieji turėjo nutraukti gydymą anksčiau (prieš tyrimą) vartotais vaistiniais preparatais nuo LOPL. Tai galėjo būti ilgai veikiantys bronchų plečiamieji vaistiniai preparatai kartu su įkvepiamaisiais kortikosteroidais (28 %), vieni ilgai veikiantys bronchų plečiamieji vaistiniai preparatai (11 %) arba vieni įkvepiamieji kortikosteroidai (4 %). Tada tiriamiesiems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti arba 92/22 mikrogramus flutikazono furoato / vilanterolo, arba 92 mikrogramus flutikazono furoato, arba 22 mikrogramus vilanterolo, arba placebo ir tiriamieji taip buvo gydyti vidutiniškai 1,7 metų (SN = 0,9 metų).

Tiriamiesiems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo LOPL (patikros po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimo metu vidutinis procentinis FEV_1 rodmuo sudarė 60 % [SN – 6 %]) ir buvo širdies ir kraujagyslių ligos istorija arba didesnė širdies ir kraujagyslių ligos rizika. Per 12 mėnesių iki tyrimo 61 % tiriamųjų pranešė, jog LOPL paūmėjimų nebuvo ir 39 % tiriamųjų pranešė, jog buvo 1 ar daugiau vidutinio sunkumo ar sunkus LOPL paūmėjimas.

Mirtingumas nuo visų priežasčių vartojant flutikazono furoato / vilanterolo buvo 6,0 %, vartojant placebo – 6,7 %, vartojant flutikazono furoato – 6,1 %, vartojant vilanterolo – 6,4 %. Atsižvelgiant į ekspoziciją koreguotas mirtingumas nuo visų priežasčių per 100 pacientų metų (%/metai) vartojant flutikazono furoato / vilanterolo buvo 3,1 %/metai, vartojant placebo – 3,5 %/metai, vartojant flutikazono furoato – 3,2 %/metai ir vartojant vilanterolo – 3,4 %/metai. Palyginti su placebo, mirtingumo rizika vartojant flutikazono furoato / vilanterolo (RS 0,88; 95 % PI: 0,74-1,04; $p = 0,137$), flutikazono furoato (RS 0,96; 95 % PI: 0,81-1,15; $p = 0,681$) arba vilanterolo (RS 0,91; 95 % PI: 0,77-1,09; $p = 0,299$) reikšmingai nesiskyrė.

Visų širdies ir kraujagyslių reiškinių dažnis vartojant flutikazono furoato / vilanterolo, palyginti su placebo (RS 0,93; 95 % PI: 0,75-1,14), flutikazonu furoatu (RS 1,03; 95 % PI: 0,83-1,28) arba vilanterolu (RS 0,94; 95 % PI: 0,76-1,16), reikšmingai nesiskyrė.

Palyginimo su sudėtiniais salmeterolio / flutikazono propionato preparatais tyrimai

Dvylika (12) savaičių trukusio tyrimo (HZC113107), kuriame dalyvavo LOPL sergantys pacientai, duomenimis, ir vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę vieną kartą per parą ryte, ir vartojant 50/500 mikrogramų salmeterolio/FP dozę du kartus per parą, buvo stebėtas plaučių funkcijos pagerėjimas, palyginti su pradine. Vidutinis koreguotų svertinių FEV_1 per 0-24 valandas vidurkių padidėjimas 130 ml (flutikazono furoato / vilanterolo) ir 108 ml (salmeterolio/FP), palyginti su pradinėmis reikšmėmis, parodė bendrąjį plaučių funkcijos pagerėjimą abiem gydymo atvejais. Koreguotas vidutinis 22 ml (95 % PI: -18, 63 ml) skirtumas tarp gydymo grupių buvo statistiškai nereikšmingas ($p = 0,282$). Koreguotas vidutinis mažiausiojo FEV_1 pokytis 85-ą dieną, palyginti su pradiniu, buvo 111 ml flutikazono furoato/vilanterolo grupėje ir 88 ml salmeterolio/FP grupėje. 23 ml

(95 % PI: -20, 66) skirtumas tarp gydymo grupių buvo kliniškai ir statistiškai nereikšmingas ($p = 0,294$).

Palyginamųjų tyrimų su salmeteroliu/FP arba su kitais žinomais bronchų plečiamaisiais vaistiniaisiais preparatais, norint tinkamai palyginti poveikį LOPL paūmėjimui, neatlikta.

Vaikų populiacija

Astma

Astma sergančių 5–11 metų vaikų populiacijos pacientų gydymas vieną kartą per parą vartojamu flutikazono furoato (FF) / vilanterolo (VI) preparatu veiksmingumas ir saugumas, palyginti su vieną kartą per parą vartojamu FF, buvo tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, keliuose centruose atlikto 24 savaičių trukmės tyrimo (HZA107116) su 1 savaitės tolesnio stebėjimo laikotarpiu, kuriame dalyvavo 673 pacientai, sergantys nekontroliuojama astma ir gydomi įkvepiamaisiais kortikosteroidais, metu.

Visi tiriamieji buvo stabiliai gydomi nuo astmos [vartojo trumpai veikiančio beta adrenoreceptorių agonisto ar trumpai veikiančio muskarininių cholinoreceptorių antagonistų inhaliatorių kartu su įkvepiamuoju kortikosteroidu (IKS)] ne trumpiau kaip 4 savaites iki pirmojo apsilankymo. Pacientams buvo simptomų (t. y. jų astma buvo nekontroliuojama) vartojant tuo metu skiriamus vaistinius preparatus astmai gydyti.

Tiriamieji buvo gydyti 46/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (337 pacientai) arba 46 mikrogramų flutikazono furoato (336 pacientai) dozėmis. Veiksmingumo dviem pacientams (po vieną kiekvienoje grupėje) nebuvo galima įvertinti.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis – rytinio didžiausio iškvėpimo srovės greičio (angl. *peak expiratory flow*, *PEF*) prieš įkvepiant dozę (t. y. mažiausiojo rodmens per dozavimo intervalą) vidutinis pokytis per 1–12 savaičių gydymo laikotarpį, palyginti su pradiniu rodmeniu, nustatytas pagal kasdien elektroniniame paciento dienoraštyje fiksuojamus rodmenis (gydymo FF/VI deriniu ir FF skirtumas).

Antraeilė vertinamoji baigtis 5–11 metų pacientų populiacijoje, kurios atžvilgiu tyrimas turėjo reikiamą galią, buvo laikotarpio, kuriuo per 24 valandas nereikėjo išsigelbėjimo terapijos vaistinių preparatų, procentinės dalies pokytis per 1–12 savaičių gydymo laikotarpį, palyginti su pradiniu rodmeniu. Veiksmingumo skirtumų gydant 46/22 mikrogramų FF/VI ar 46 mikrogramų FF dozėmis nenustatyta (3 lentelė). Šio tyrimo metu nebuvo išsiaiškinta jokių naujų saugumo problemų.

Užbaigus HZA107116 tyrimą, kilo abejonių dėl tyrimo vykdymo dviejuose centruose, įskaitant 4 atsitiktinės atrankos būdu atrinktus pacientus (FF/VI 46/22 mikrogramai $n = 1$, FF 46 mikrogramai $n = 3$). Buvo atlikta papildoma aposteriorinė (angl. *post-hoc*) analizė, pašalinus šių 4 pacientų duomenis. Šios analizės duomenys (3 lentelė) atitiko iš anksto nustatytos analizės duomenis.

3 lentelė. Pirmaeilės vertinamosios baigties ir antraeilės vertinamosios baigties, kurios atžvilgiu tyrimas turėjo reikiamą galią, duomenys (remiantis papildomos *post-hoc* analizės duomenimis)

1–12 savaitės	Flutikazono furoatas / vilanterolas* n = 335	Flutikazono furoatas * n = 332
Pirmaeilė vertinamoji baigtis		
PEF (l/min.) iki vidurdienio pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu		
Vidutinis LS pokytis (SP)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Skirtumas tarp gydymo būdų (FF/VI, palyginti su FF) (95 % PI), p-reikšmė	3,5 (-1,7, 8,7), p = 0,188	
Antraeilė vertinamoji baigtis, kurios atžvilgiu tyrimas turėjo reikiamą galią		
Laikotarpio, kuriuo per 24 valandas nereikėjo išsigelbėjimo terapijos vaistinių preparatų, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu		
Vidutinis LS pokytis (SP)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Skirtumas tarp gydymo būdų (FF/VI, palyginti su FF) (95 % PI), p-reikšmė	1,1 (-3,8, 6,0), p = 0,659	

*Pacientai buvo gydyti 46/22 mikrogramų FF/VI doze vieną kartą per parą, palyginti su 46 mikrogramų FF doze vieną kartą per parą.

LS = angl. *least squares* – mažiausieji kvadratai. SP = standartinė paklaida. PI = pasikliautinasis intervalas. n = dalyvių, kurių duomenys analizuojami, skaičius (iš viso numatytų gydyti tiriamųjų [angl. *intent-to-treat*, *ITT*): 337 FF/VI ir 336 FF grupėse).

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Relvar Ellipta tyrimų su visais vaikų, sergančių LOPL, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absoliutus įkvepiamo flutikazono furoato ir vilanterolo biologinis prieinamumas buvo vidutiniškai atitinkamai 15,2 % ir 27,3 %. Išgerto flutikazono furoato ir vilanterolo biologinis prieinamumas buvo mažas (vidutiniškai atitinkamai 1,26 % ir < 2 %). Atsižvelgiant į tokį mažą išgerto vaisto biologinį prieinamumą, flutikazono furoato ir vilanterolo sisteminė ekspozicija įkvėpus vaistinio preparato daugiausiai susijusi su įkvėptos vaistinio preparato dozės dalies absorbcija plaučiuose.

Pasiskirstymas

Suleidus vaistinio preparato dozę į veną, ir flutikazonas furoatas, ir vilanterolas plačiai pasiskirsto organizme, vidutinis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra atitinkamai 661 l ir 165 l.

Ir flutikazonas furoatas, ir vilanterolas menkai susiję su raudonosiomis kraujo ląstelėmis. Daug flutikazono furoato ir vilanterolo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* (vidutiniškai atitinkamai > 99,6 % ir 93,9 %). Tiriamųjų, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, organizme prisijungimas prie plazmos baltymų *in vitro* nesumažėja.

Flutikazonas furoatas ir vilanterolas yra P-glikoproteino (P-gp) substratai, vis dėlto manoma, kad flutikazoną furoatą / vilanterolą vartojant kartu su P-gp inhibitoriais, flutikazono furoato ar vilanterolo sisteminė ekspozicija greičiausiai nepakinta, nes abi molekulės yra gerai absorbuojamos.

Biotransformacija

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, pagrindiniai ir flutikazono furoato ir vilanterolo metabolizmo žmogaus organizme būdai yra daugiausiai veikiami CYP3A4.

Daugiausia flutikazono furoato metabolizuojama S-fluorometilkarbotioato grupės hidrolizės būdu susidarant metabolitui, kurio kortikosteroidinis aktyvumas yra reikšmingai mažesnis. Daugiausia vilanterolo metabolizuojama O-dealkilinimo būdu į daug įvairių metabolitų, kurių β_1 ir β_2 adrenerginis aktyvumas yra reikšmingai mažesnis.

Eliminacija

Išgertas flutikazonas furoatas žmogaus organizme eliminuojamas daugiausiai metabolizmo būdu, o metabolitai šalinami beveik vien tik su išmatomis (< 1 % radioaktyvios dozės eliminuojama su šlapimu).

Išgertas vilanterolas eliminuojamas daugiausiai metabolizmo būdu, o metabolitai šalinami su šlapimu ir išmatomis (atitinkamai maždaug 70 % ir 30 % radioaktyvios išgerto radioaktyvaus preparato dozės tyrimų su žmonėmis duomenimis). Tiriamasis pusinės vilanterolo eliminacijos iš plazmos periodas pavartojus vienkartinę įkvepiamojo flutikazono furoato / vilanterolo dozę truko vidutiniškai 2,5 valandos. Veiksmingas vilanterolo kaupimosi pusinis periodas, nustatytas vartojant įkvepiamąsias kartotines 25 mikrogramų vilanterolo dozes, yra 16,0 valandų tiriamiesiems, sergantiems astma, ir 21,3 valandos tiriamiesiems, sergantiems LOPL.

Vaikų populiacija

Dozavimo keitimo paaugliams (12 metų ir vyresniems pacientams) rekomendacijų nėra. Buvo tirti flutikazono furoato / vilanterolo farmakokinetinės savybės, saugumas ir veiksmingumas 5–11 metų vaikams, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių). Flutikazono furoato / vilanterolo farmakologinės savybės, saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 5 metų vaikams neištirti.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Amžiaus įtaka flutikazono furoato ir vilanterolo farmakokinetinėms savybėms buvo nustatyta III fazės LOPL ir astmos tyrimų metu. Įrodymų, kad amžius (nuo 12 iki 84 metų) veiktų flutikazono furoato ir vilanterolo farmakokinetines savybes astma sergančių tiriamųjų organizme, negauta.

Įrodymų, kad amžius veiktų flutikazono furoato farmakokinetines savybes LOPL sergančių tiriamųjų organizme, negauta, tačiau padidėjo (37 %) vilanterolo $AUC_{(0-24)}$ nuo 41 iki 84 metų pacientų organizme. Numatoma, kad senyvų asmenų (84 metų), kurių kūno masė yra maža (35 kg), organizme vilanterolo $AUC_{(0-24)}$ turi būti 35 % didesnis nei įvertis populiacijoje (LOPL sergančių 60 metų tiriamųjų, sveriančių 70 kg), o C_{max} nepakinta. Šie skirtumai greičiausiai nėra kliniškai reikšmingi.

Dozavimo keitimo senyviems asmenims, sergantiems astma, ar senyviems asmenims, sergantiems LOPL, rekomendacijų nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinis flutikazono furoato / vilanterolo farmakologijos tyrimas parodė, kad sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) nesukelia reikšmingo flutikazono furoato ar vilanterolo ekspozicijos padidėjimo arba reikšmingai didesnio sisteminio kortikosteroidų ar β_2 adrenoreceptorių agonisto poveikio, palyginti su sveikų tiriamųjų duomenimis.

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Hemodializės poveikis netirtas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Po kartotinių flutikazono furoato / vilanterolo dozių pavartojimo 7 dienas, padidėjo flutikazono furoato sisteminė ekspozicija (iki trijų kartų, išmatavus $AUC_{(0-24)}$) tiriamųjų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (A, B arba C klasės pagal Child-Pugh) organizme, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Flutikazono furoato sisteminės ekspozicijos tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh; 184/22 mikrogramų flutikazono furoato/vilanterolo) padidėjimas buvo susijęs su kortizolio koncentracijos serume sumažėjimu vidutiniškai 34 % sveikų tiriamųjų organizme. Pagal dozę normalizuota sisteminė flutikazono furoato ekspozicija tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C klasės pagal Child-Pugh), organizme buvo panaši.

Po kartotinių flutikazono furoato / vilanterolo dozių pavartojimo 7 dienas, reikšmingo vilanterolo sisteminės ekspozicijos padidėjimo (C_{max} ir AUC) tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A, B arba C klasės pagal Child-Pugh), organizme nebuvo.

Kliniškai reikšmingo flutikazono furoato / vilanterolo poveikio beta adrenerginiams sisteminiams reiškiniams (širdies susitraukimų dažniui ir kalio koncentracijai serume) tiriamųjų, kuriems yra lengvas ar vidutinio stiprumo kepenų funkcijos sutrikimas (22 mikrogramų vilanterolo) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (12,5 mikrogramų vilanterolo) organizme, palyginti su sveikais tiriamaisiais, nebuvo.

Kitos ypatingos populiacijos

Flutikazono furoato $AUC_{(0-24)}$ astma sergančių tiriamųjų, kilusių iš Rytų Azijos, Japonijos ir Pietryčių Azijos (12-13 % tiriamųjų), organizme buvo vidutiniškai nuo 33 % iki 53 % didesnis, palyginti su kitų rasių grupių pacientais. Vis dėlto nėra įrodymų, kad didesnė sisteminė ekspozicija šios populiacijos pacientų organizme būtų susijusi su didesniu poveikiu kortizolio šalinimui su šlapimu per 24 valandas. Numatoma, kad vilanterolo C_{max} turėtų būti vidutiniškai nuo 220 iki 287 % didesnė, o $AUC_{(0-24)}$ iš Azijos kilusių tiriamųjų organizme panašus į kitų rasių grupių tiriamųjų. Vis dėlto įrodymų negauta, kad didesnės vilanterolo C_{max} sukeltų kliniškai reikšmingą poveikį širdies susitraukimų dažniui.

Flutikazono furoato $AUC_{(0-24)}$ LOPL sergančių tiriamųjų, kilusių iš Rytų Azijos, Japonijos ir Pietryčių Azijos (13-14 % tiriamųjų), organizme buvo vidutiniškai nuo 23 % iki 30 % didesnis, palyginti su baltųjų rasės tiriamųjų. Vis dėlto nėra įrodymų, kad didesnė sisteminė ekspozicija šios populiacijos pacientų organizme būtų susijusi su didesniu poveikiu kortizolio šalinimui su šlapimu per 24 valandas. Rasė neveikė vilanterolo farmakokinetinių savybių rodmenų LOPL sergančių tiriamųjų organizme.

Lytis, kūno masė ir KMI

Įrodymų, kad lytis, kūno masė ar KMI (kūno masės indeksas) veiktų flutikazono furoato farmakokinetines savybes, remiantis III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 1 213 astma sergančių tiriamųjų (712 moterų) ir 1 225 LOPL sergantys tiriamieji (392 moterys), farmakokinetikos populiacijoje analize, negauta.

Įrodymų, kad lytis, kūno masė ar KMI veiktų vilanterolo farmakokinetines savybes, remiantis 856 astma sergančių tiriamųjų (500 moterų) ir 1 091 LOPL sergančio tiriamojo (340 moterų) duomenimis, negauta.

Atsižvelgiant į lytį, kūno masę ar KMI, dozavimo keisti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu pasireiškęs farmakologinis ir toksinis flutikazono furoato arba vilanterolo poveikis buvo būdingas arba gliukokortikoidams, arba β_2 adrenoreceptorių agonistams. Flutikazono furoato vartojimas kartu su vilanterolu nesukėlė kokio nors reikšmingo naujo toksinio poveikio.

Genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Flutikazonas furoatas

Flutikazonas furoatas nesukėlė genotoksinio poveikio įprastiniuose tokio poveikio tyrimuose ir nesukėlė kancerogeninio poveikio tyrimuose visą gyvenimą vaistinį preparatą inhaliavusioms žiurkėms ar pelėms, kurių organizme ekspozicijos buvo panašios į tą, kuri atsiranda didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC.

Vilanterolo trifenatatas

Genotoksinio poveikio tyrimų duomenimis, vilanterolas (alfa fenilcinamato pavidalu) ir trifenilacetinė rūgštis nesukėlė genotoksinio poveikio, o tai rodo, kad vilanterolas (trifenatato pavidalu) nekelia genotoksinio poveikio pavojaus žmogui.

Dėsniai kitų β_2 adrenoreceptorių agonistų duomenims, vilanterolo trifenatatas sukėlė proliferacinį poveikį visą gyvenimą vilanterolo trifenatatą inhaliavusių žiurkių ir pelių patelių reprodukcijos organams ir žiurkių kankorėžinei liaukai. Navikų atsiradimo žiurkėms ir pelėms dažnis, esant atitinkamai 1,2 kartus ar 30 kartų didesnėms ekspozicijoms nei didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC, nepadidėjo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Flutikazonas furoatas

Poveikis, kuris buvo pastebėtas žiurkėms, inhaliavusioms flutikazoną furoatą kartu su vilanterolu, buvo panašus į pasireiškusį vartojant vieną flutikazoną furoatą.

Flutikazonas furoatas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, bet lėtino žiurkių vystymąsi ir sukėlė abortus triušiams, vartojant vaikingai patelei toksinį poveikį sukėlusias dozes. Remiantis AUC duomenimis, esant ekspozicijai, maždaug 3 kartus didesnei už tą, kuri atsiranda didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, poveikio žiurkių vystymuisi nebuvo.

Vilanterolo trifenatatas

Vilanterolo trifenatatas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms. Inhaliavimo tyrimų su triušiais duomenimis, vilanterolo trifenatatas sukėlė poveikį, kuris buvo panašus į stebėtą vartojant kitus β_2 adrenoreceptorių agonistus (gomurio nesuaugimas, atviri akių vokai, krūtinkaulio susiliejimas ir galūnių sulinkimas / ribota rotacija). Remiantis AUC duomenimis, po suleidimo po oda esant ekspozicijoms, 84 kartus didesnėms už tą, kuri atsiranda didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, poveikio nebuvo.

Nei flutikazonas furoatas, nei vilanterolo trifenatatas nesukėlė jokio nepageidaujamo poveikio žiurkių vislumui ar vaisiaus ir atsivestų jauniklių vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Tinkamumo laikas po inhaliatoriaus dėklo pirmo atidarymo – 6 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Šaldytuve laikytą inhaliatorių prieš vartojimą reikia palaikyti kambario temperatūroje ne trumpiau kaip vieną valandą.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Etiketėje tam skirtoje vietoje reikia užrašyti datą, iki kada suvartoti vaistą ir išmesti inhaliatorių. Datą reikia užrašyti iš karto, kai tik inhaliatorius išimamas iš jo dėklo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ellipa inhaliatorius, kurį sudaro šviesiai pilkos spalvos korpusas, geltonos spalvos kandiklio dangtelis ir dozės skaitiklis, supakuotas į folijos laminato dėklą su silikagelio sausiklio paketėliu. Dėklas yra sandariai aptrauktas nuplėšiamu folijos sluoksniu.

Inhaliatorius yra prietaisas, kuris susideda iš daug dalių, pagamintų iš polipropileno, didelio tankio polietileno, polioksimetileno, polibutileno tereftalato, akrilonitrilo butadieno stireno, polikarbonato ir nerūdijančio plieno.

Inhaliatoriuje yra dvi aliuminio folijos laminato lizdinės plokštelės, kuriose iš viso yra 14 arba 30 dozių (14 arba 30 dienų atsargos).

Pakuotės dydžiai: 14 arba 30 dozių inhaliatoriai. Sudėtinėje pakuotėje yra 3 x 30 dozių inhaliatoriai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. lapkričio 13 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. liepos 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 184 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvepiamieji milteliai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvieną kartą įkvėpus, įkvepiama išskirta 184 mikrogramų flutikazono furoato ir 22 mikrogramų vilanterolo (trifenatato pavidalu) dozė (dozė, kuri išsiskiria per kandiklį). Tai atitinka 200 mikrogramų flutikazono furoato ir 25 mikrogramų vilanterolo (trifenatato pavidalu) dozuotų įkvepiamųjų miltelių dozę.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra maždaug 25 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Dozuoti įkvepiamieji milteliai.

Baltos spalvos milteliai šviesiai pilkos spalvos inhaliatoriuje (Ellipta) su geltonos spalvos kandiklio dangteliu ir dozės skaitikliu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Astma

Relvar Ellipta skirtas reguliariai gydyti astmą suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kai tinka vartoti vaistinių preparatų (ilgai veikiančių beta₂ agonistų ir įkvepiamųjų kortikosteroidų) derinį:

- pacientams, kuriems įkvepiamieji kortikosteroidai ir prireikus įkvepiami trumpai veikiantys beta₂ agonistai yra nepakankamai veiksmingi;
- pacientams, kurių būklė jau yra tinkamai kontroliuojama vartojant įkvepiamąjį kortikosteroidą ir ilgai veikiančią beta₂ agonistą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Astma

Astma sergantiems pacientams turi būti paskirta tokio stiprumo Relvar Ellipta, kuriame yra jų ligos sunkumą atitinkanti flutikazono furoato (FF) dozė. Vaistinio preparato skiriantys gydytojai turi žinoti, kad vieną kartą per parą vartojami 100 mikrogramų flutikazono furoato (FF) atitinka maždaug 250 mikrogramų flutikazono propionato (FP), vartojamo du kartus per parą, o vieną kartą per parą vartojami 200 mikrogramų FF atitinka maždaug 500 mikrogramų FP, vartojamo du kartus per parą.

Suaugusieji bei 12 metų ir vyresni paaugliai

Suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kuriems reikia mažos arba vidutinės įkvėpiamųjų kortikosteroidų dozės kartu su ilgai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu, reikia apgalvotai skirti vieną pradinės Relvar Ellipta 92/22 mikrogramų dozės įkvėpimą vieną kartą per parą. Jeigu Relvar Ellipta 92/22 mikrogramų dozė paciento būklę kontroliuoja nepakankamai, dozė gali būti padidinta iki 184/22 mikrogramų, kas gali papildomai pagerinti astmos kontrolę.

Sveikatos priežiūros specialistai turi reguliariai iš naujo vertinti pacientų būklę, kad pacientas nuolat vartotų optimalaus stiprumo flutikazono furoato / vilanterolo preparatą ir jį keistų, tik nurodžius gydytojui. Dozę reikia titruoti iki mažiausios dozės, kurią vartojant palaikoma veiksminga simptomų kontrolė.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogramų reikia apgalvotai skirti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kuriems reikia didesnės įkvėpiamojo kortikosteroido dozės kartu su ilgai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu.

Pacientai plaučių funkcijos pagerėjimą paprastai pajunta per 15 minučių po Relvar Ellipta įkvėpimo. Vis dėlto pacientui reikia pasakyti, kad norint palaikyti astmos simptomų kontrolę, būtinas reguliarius vaistinio preparato vartojimas kiekvieną dieną net tada, kai simptomų nėra.

Jeigu simptomų atsiranda per laikotarpį tarp dozių, greitam simptomų palengvinimui turi būti vartojama trumpai veikiančio beta₂ adrenoreceptorių agonisto.

Didžiausia rekomenduojama dozė yra Relvar Ellipta 184/22 mikrogramų vieną kartą per parą.

Jaunesni kaip 12 metų vaikai

Relvar Ellipta saugumas ir veiksmingumas gydant astmą jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti.

Relvar Ellipta negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Pacientams, kuriems yra 65 ar daugiau metų, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Šios populiacijos pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimai su žmonėmis, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, parodė, kad padidėja flutikazono furoato sisteminė ekspozicija (ir C_{max} , ir AUC) (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinį preparatą reikia dozuoti atsargiai pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, kadangi jiems gali būti didesnė sisteminių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su kortikosteroidų vartojimu, rizika.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausia dozė yra 92/22 mikrogramai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Relvar Ellipta yra skirtas tik įkvėpti per burną.

Jis turi būti vartojamas kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

Galutinį sprendimą dėl vaistinio preparato vartojimo ryte ar vakare turi priimti gydytojas.

Po vaistinio preparato įkvėpimo pacientai turi praskalauti burną vandeniu jo nenurydami.

Praleidus dozę, kitą dozę reikia įkvėpti įprastu laiku kitą dieną.

Jeigu vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą inhaliatorių reikia bent vieną valandą palaikyti kambario temperatūroje.

Pirmą kartą naudojant inhaliatorių, tikrinti, ar jis veikia gerai, ir paruošti prietaisą koku nors specialiu būdu nereikia. Reikia vykdyti veiksmas po veiksmo instrukcijas.

Ellipta inhaliatorius yra supakuotas į dėklą, kuriame yra sausiklio paketėlis drėgmei mažinti. Sausiklio paketėlį reikia išmesti, jo negalima atverti, nuryti arba įkvėpti.

Pacientui patariama neatidaryti dėklo iki kol reikės įkvėpti pirmąją dozę.

Pirmą kartą išimant iš dėklo, inhaliatorius bus uždarytas. Inhaliatoriaus etiketėje tam skirtoje vietoje ties užrašu „Suvartoti iki:“ reikia užrašyti išmetimo datą. Suvartojimo laiko pabaiga yra po 6 savaičių nuo inhaliatoriaus dėklo atidarymo dienos. Praėjus šiam laikui, inhaliatoriaus naudoti negalima. Inhaliatoriaus dėklą galima išmesti atidarius jį pirmą kartą.

Toliau nurodytos veiksmas po veiksmo instrukcijos 30 dozių Ellipta inhaliatoriui (30 dienų atsargos) taip pat tinka iki 14 dozių Ellipta inhaliatoriui (14 dienų atsargos).

Vartojimo instrukcijos

1. Perskaitykite tai prieš pradėdami vartoti

Atidarius inhaliatoriaus dangtelį ir jį uždarius, bet neįkvėpus vaistinio preparato, dozė prarandama. Prarasta dozė saugiai uždaroma inhaliatoriaus viduje, bet jos daugiau nebegalima įkvėpti. Neįmanoma atsitiktinai įkvėpti per daug vaistinio preparato arba dvigubą dozę vienu įkvėpimu.

Dozių skaitiklis

Čia parodyta, kiek vaisto dozių liko inhaliatoriuje.

Prieš pradėdant naudoti inhaliatorių, langelyje yra parodyta tiksliai 30 dozių. Skaičius sumažėja 1, kiekvieną kartą atidarius dangtelį.

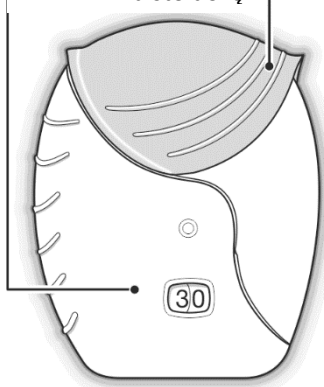
Kai lieka mažiau nei 10 dozių, pusė dozės skaitiklio langelio tampa raudonu.

Suvartojus paskutinę dozę, **pusė dozės skaitiklio langelio būna raudonos spalvos ir matomas skaičius 0.** Tada inhaliatorius yra tuščias.

Tuo metu atidarius dangtelį, ne pusė dozės skaitiklio langelio, bet jis visas tampa visiškai raudonu.

Dangtelis

Kiekvieną kartą atidare, paruošiate vartojimui vieną vaisto dozę

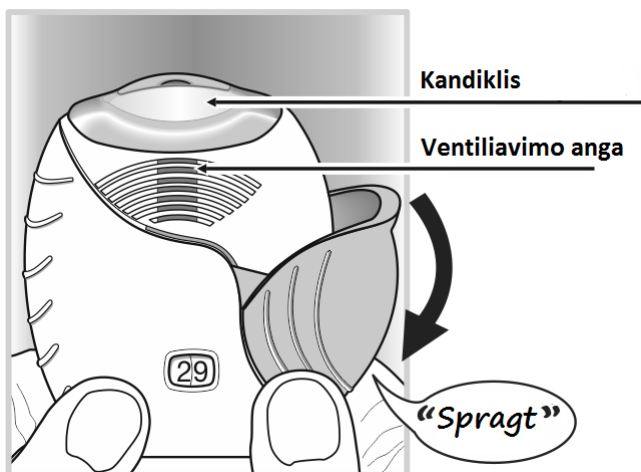


2. Paruoškite dozę

Atidarykite dangtelį, kai būsite pasiruošę įkvėpti dozę. Inhaliatoriaus negalima kratyti.

Stumkite dangtelį žemyn, kol pasigirs spragtelėjimas („spragt“). Tada vaistinis preparatas yra paruoštas įkvėpimui.

Patvirtinimui dozės skaitiklyje skaičius sumažėja vienetu. Jeigu dozės skaitiklio skaičius nesumažėja išgirdus spragtelėjimą („spragt“), inhaliatorius neišskirs dozės ir jį reikia grąžinti į vaistinę, kad Jums patartų.

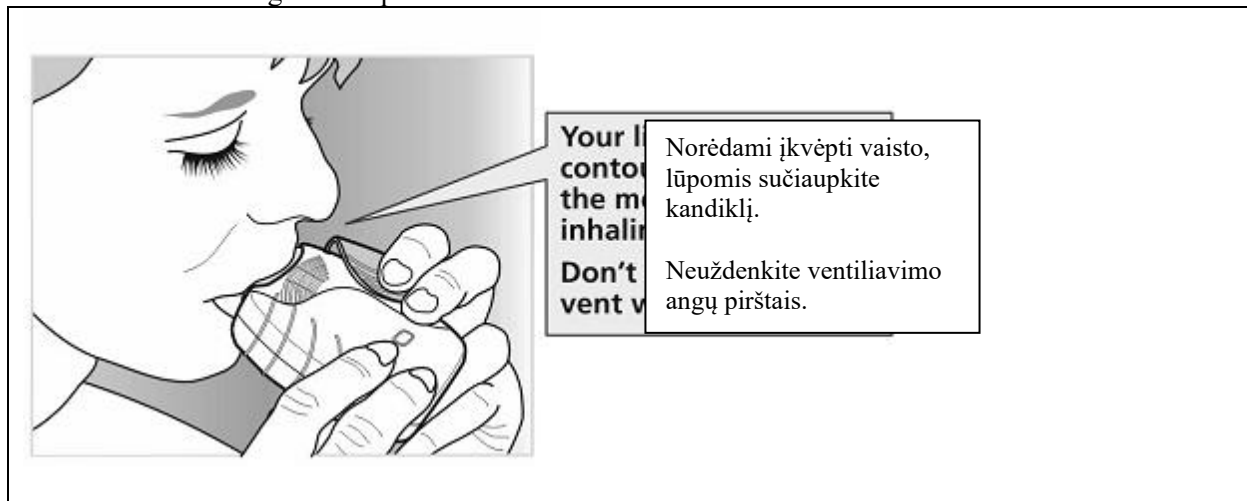


3. Kaip įkvėpti vaistinio preparato

Inhaliatorių reikia laikyti toliau nuo burnos ir, giliai iškvėpti (taip, kad nebūtų juntamas diskomfortas), bet negalima kvėpuoti į inhaliatorių.

Kandiklį reikia įkišti tarp lūpų ir tada jį tvirtai sučiaupti lūpomis. Įkvėpimo metu negalima pirštais uždengti ventiliavimo angų.

- Įkvėpkite vieną ilgą, tolygų, gilų įkvėpimą. Kiek įmanoma ilgiau sulaikykite kvėpavimą (bent 3-4 sekundes).
- Ištraukite inhaliatorių iš burnos.
- Lėtai ir atsargiai iškvėpkite.



Net tinkamai naudojant inhaliatorių, vaistinio preparato negalima pajusti ar jo paragauti.

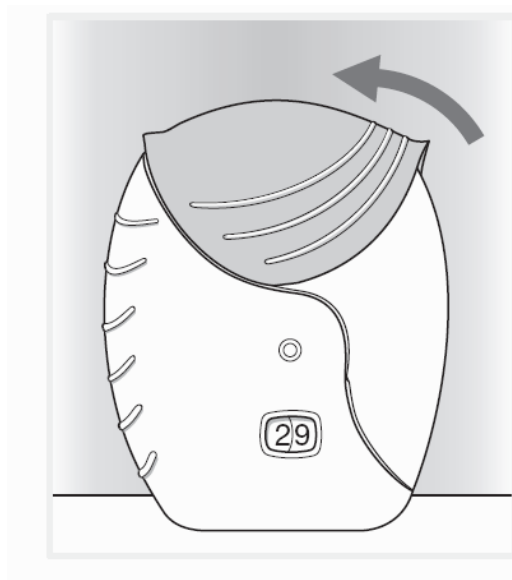
Prieš uždarant dangtelį, inhaliatoriaus kandiklį galima išvalyti, panaudojant sausą audinį.

4. Uždarykite inhaliatorių ir praskalaukite burną

Norėdami uždaryti kandiklį, stumkite dangtelį aukštyn tol, kol jis juda.

Po inhaliatoriaus panaudojimo praskalaukite burną vandeniu, bet jo nenurykite.

Tai sumažins burnos ar gerklės skausmingumą, kaip nepageidaujamo poveikio, atsiradimo tikimybę.



4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ligos pasunkėjimas

Flutikazono furoato / vilanterolo negalima vartoti ūminiams astmos simptomams arba LOPL paūmėjimui, kurie gydomi trumpai veikiančiais bronchų plečiamaisiais vaistiniais preparatais, gydyti. Padidėjęs trumpai veikiančių bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų suvartojimas rodo, kad ligos kontrolė pablogėjo ir gydytojas turi pakartotinai įvertinti paciento būklę.

Pacientams negalima nutraukti astmos arba LOPL gydymo flutikazonu furoatu / vilanterolu neprižiūrint gydytojui, nes nutraukus gydymą, simptomai gali atsinaujinti.

Gydymo flutikazonu furoatu / vilanterolu metu gali pasireikšti su astma susiję nepageidaujami reiškiniai ir ligos paūmėjimai. Pacientams reikia pasakyti, kad tęstų gydymą, bet kreiptųsi į gydytoją, jeigu astmos simptomai ir toliau lieka nekontroliuojamais arba sunkėja, pradėjus gydymą Relvar Ellipta.

Paradoksinis bronchų spazmas

Paradoksinis bronchų spazmas gali pasireikšti švokštimo sustiprėjimu iš karto po dozės pavartojimo. Tai reikia nedelsiant gydyti trumpai veikiančiais įkvepiamaisiais bronchų plečiamaisiais vaistiniais preparatais. Reikia nedelsiant nutraukti Relvar Ellipta vartojimą, įvertinti paciento būklę ir, jeigu reikia, pradėti kitokį gydymą.

Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms

Vartojant simpatomimetinio poveikio vaistinius preparatus, įskaitant Relvar Ellipta, gali pasireikšti poveikis širdžiai ir kraujagyslėms, pavyzdžiui: širdies aritmijos (pvz.: supraventrikulinė tachikardija ir ekstrasistolės). Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavusiems asmenims buvo vidutinio sunkumo LOPL bei širdies ir kraujagyslių ligos istoriją arba padidėjusi širdies ir kraujagyslių ligos rizika, duomenimis, širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika vartojant flutikazono furoato / vilanterolo, palyginti su placebo vartojimu, nepadidėjo. Vis dėlto, flutikazono furoato / vilanterolo turi būti vartojama atsargiai pacientams, kurie serga sunkia širdies ir kraujagyslių liga arba kuriems yra širdies ritmo sutrikimų, tirotoksikozė, nekoreguota hipokalemija arba polinkis mažoms kalio koncentracijoms serume atsirasti.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia vartoti 92/22 mikrogramų dozę ir stebėti, ar jiems nepasireiškia sisteminės su kortikosteroidais susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 5.2 skyrių).

Sisteminis kortikosteroidų poveikis

Vartojant visus įkvepiamuosius kortikosteroidus, ypač ilgą laikotarpį skiriant vartoti dideles jų dozes, gali pasireikšti sisteminis poveikis. Tokio poveikio atsiradimo tikimybė yra daug mažesnė nei vartojant geriamuosius kortikosteroidus. Galimas sisteminis poveikis yra Kušingo sindromas, kušingoidiniai požymiai, antinksčių slopinimas, mineralinio kaulų tankio sumažėjimas, vaikų ir paauglių augimo sulėtėjimas, katarakta, glaukoma ir (rečiau) įvairūs psichologiniai ar elgesio reiškiniai, įskaitant psichomotorinį hiperaktyvumą, miego sutrikimus, nerimą, depresiją ar agresyvumą (ypač vaikams).

Flutikazoną furoatą / vilanterolą reikia atsargiai skirti pacientams, kurie serga plaučių tuberkulioze, arba pacientams, kurie serga lėtinėmis arba negydomomis infekcinėmis ligomis.

Regėjimo sutrikimas

Vartojant sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidus, gali pasireikšti regėjimo sutrikimas. Jeigu pacientui pasireiškia tokie simptomai, kaip miglotas matymas ar kiti regėjimo sutrikimai, reikėtų apsvastyti paciento siuntimą oftalmologo konsultacijai, kad šis įvertintų galimas priežastis, nes tai gali būti katarakta, glaukoma arba retosios ligos, pavyzdžiui centrinė serozinė chorioretinopatija (CSCR), kurių atvejų buvo užregistruota pavartojus sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidų.

Hiperglikemija

Gauta pranešimų apie gliukozės kiekio padidėjimą diabetu sergančių pacientų kraujyje ir į tai reikia atsižvelgti, skiriant šį vaistinį preparatą pacientams, turintiems cukrinio diabeto istoriją.

Pneumonija LOPL sergantiems pacientams

Nustatyta, kad LOPL sergantiems pacientams, kurie vartoja įkvėpiamųjų kortikosteroidų, dažniau pasireiškia pneumonija, įskaitant pneumoniją, reikalaujančią gydymo į ligoninę. Yra tam tikrų pneumonijos rizikos didėjimo didinant steroido dozę įrodymų, tačiau remiantis visų klinikinių tyrimų duomenimis tokios išvados daryti negalima.

Taip pat nėra įtikinamų klinikinių įrodymų, kurie leistų daryti išvadą dėl nevienodo pneumonijos rizikos dydžio vartojant skirtingų įkvėpiamųjų kortikosteroidų grupės vaistinių preparatų.

Gydytojai turi būti atidūs dėl galimo pneumonijos išsivystymo LOPL sergantiems pacientams, kadangi tokių infekcijų klinikiniai požymiai iš dalies sutampa su LOPL paūmėjimo simptomais.

Pneumonijos rizikos faktoriai LOPL sergantiems pacientams yra esamas rūkymas, vyresnis amžius, mažas kūno masės indeksas (KMI) ir sunki LOPL.

Pneumonija astma sergantiems pacientams

Pneumonijos astma sergantiems pacientams pasireiškė dažnai vartojant didesnes vaistinio preparato dozes. Pneumonijos dažnis astma sergantiems pacientams, vartojantiems 184/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę, skaičiumi buvo didesnis, palyginti su vartojančiais 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę ar placebo (žr. 4.8 skyrių). Rizikos veiksniai nenustatyti.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Manoma, kad vartojant gydomąsias flutikazono furoato / vilanterolo dozes, kliniškai reikšmingos sąveikos tikimybė yra maža, nes po dozės įkvėpimo plazmoje atsiranda tik mažos vaistinio preparato koncentracijos.

Sąveika su beta adrenoreceptorių blokatoriais

Beta₂ adrenoreceptorių blokatoriai gali silpninti beta₂ adrenerginių agonistų poveikį arba veikti priešingai. Reikia vengti vartoti kartu ir su neselektyvaus poveikio, ir su selektyvaus poveikio beta₂ adrenoreceptorių blokatoriais, išskyrus atvejus, kai yra įtikinamų priežasčių jų vartoti.

Sąveika su CYP3A4 inhibitoriais

Ir flutikazono furoato, ir vilanterolo klirensas yra greitas dėl to, kad didelė jų dalis metabolizuojama pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu veikiant kepenų fermentui CYP3A4.

Vartoti kartu su stipraus poveikio CYP 3A4 inhibitoriais (pvz.: ketokonazolu, ritonaviru, vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra kobistato) reikia atsargiai, nes gali padidėti ir flutikazono furoato, ir vilanterolo sisteminės ekspozicijos. Tokio derinio turi būti vengiama, nebent nauda viršytų padidėjusią kortikosteroidų sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką – tokiais atvejais pacientai turi būti stebimi dėl sisteminio kortikosteroidų nepageidaujamo poveikio. Buvo atliktas kartotinių CYP3A4 vaistinių preparatų dozių tyrimas su sveikais tiriamaisiais, kurio metu buvo vartotas sudėtinis flutikazono furoato / vilanterolo preparatas (184/22 mikrogramai) ir stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas (400 mg). Vartojimas kartu padidino vidutinius flutikazono furoato $AUC_{(0-24)}$ ir C_{max} atitinkamai 36 % ir 33 %. Flutikazono furoato ekspozicijos padidėjimas buvo susijęs su vidutinės 0-24 valandų kortizolio koncentracijos serume sumažėjimu 27 %. Vartojimas kartu padidino vidutinius vilanterolo $AUC_{(0-t)}$ ir C_{max} atitinkamai 65 % ir 22 %. Didesnė vilanterolo ekspozicija nebuvo susijusi su sisteminio poveikio, siejamo su agonizmu beta₂ adrenoreceptoriams, padidėjimu širdies susitraukimų dažniui, kalio koncentracijai serume ar QTcF intervalui.

Sąveika su P glikoproteino inhibitoriais

Flutikazonas furoatas ir vilanterolas yra P glikoproteino (P-gp) substratai. Klinikinis farmakologijos tyrimas su sveikais tiriamaisiais, kurie vartojo vilanterolą kartu su stipraus poveikio P-gp ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi verapamiliu, neparodė jokio reikšmingo poveikio vilanterolo farmakokinetinėms savybėms. Klinikiniai farmakologijos tyrimai su specifiniu P-gp inhibitoriumi ir flutikazonu furoatu neatlikti.

Simpatomimetiniai vaistiniai preparatai

Vartojimas kartu su kitais simpatomimetiniais vaistiniais preparatais (vienu preparatu arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, taikant kombinuotą gydymą) gali stiprinti flutikazono furoato / vilanterolo nepageidaujamą reakcijas. Relvar Ellipta negalima vartoti kartu su kitais ilgai veikiančiais beta₂ adrenoreptorių agonistais arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ilgai veikiančių beta₂ adrenoreptorių agonistų.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, esant kliniškai nereikšmingoms ekspozicijoms (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie flutikazono furoato arba vilanterolo trifenatato vartojimą moterims nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Flutikazoną furoatą / vilanterolą vartoti moterims nėštumo metu galima tik tada, kai nusprendžiama, kad laukiama nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar flutikazono furoato arba vilanterolo trifenatato ir (arba) jų metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Vis dėlto, motinos piene buvo aptikta kitų kortikosteroidų ir beta₂-adrenoreptorių agonistų (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo flutikazonu furoatu / vilanterolu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad flutikazonas furoatas / vilanterolas trifenatatas poveikio vaisingumui nesukelia (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Flutikazonas furoatas arba vilanterolas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Siekiant nustatyti nepageidaujamų reakcijų, susijusių su flutikazonu furoatu / vilanterolu, dažnį, buvo naudoti didelių astmos ir LOPL klinikinių tyrimų duomenys. Astmos klinikinio vystymo programoje dalyvavo iš viso 7 034 pacientai, kurių duomenys buvo įtraukti į bendrą nepageidaujamų reakcijų analizę. LOPL klinikinio vystymo programoje dalyvavo iš viso 6 237 tiriamieji, kurių duomenys buvo įtraukti į bendrą nepageidaujamų reakcijų analizę.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias vartojant flutikazoną furoatą ir vilanterolą buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas ir nazofaringitas. Išskyrus pneumoniją ir lūžius, saugumo duomenys pacientams, kurie serga astma ir LOPL, duomenys buvo panašūs. Klinikinių tyrimų metu pneumonija ir lūžiai buvo dažniau stebėti pacientams, sergantiems LOPL.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija* Viršutinių kvėpavimo organų infekcinė liga Bronchitas Gripas Burnos ir gerklės kandidozė	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją, angioedemą, išbėrimą ir urtikariją	Retas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija	Nedažnas
Psichikos sutrikimai	Nerimas	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Drebulys	Labai dažnas Retas
Akių sutrikimai	Miglotas matymas (taip pat žr. 4.4 skyrių).	Nedažnas
Širdies sutrikimai	Ekstrasistolės Palpitacijos Tachikardija	Nedažnas Retas Retas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nazofaringitas Burnos ir ryklės skausmas Sinusitas Faringitas Rinitas Kosulys Balso sutrikimas Paradoksalus bronchų spazmas	Labai dažnas Dažnas Retas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija Nugaros skausmas Lūžiai ** Raumenų spazmai	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Dažnas

*, ** Žr. toliau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Pneumonija (žr. 4.4 skyrių)

Bendros dviejų vienerių metų vidutinio sunkumo ir sunkios LOPL (patikros po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimo metu vidutinis FEV_1 sudarė 45 % numatytojo rodmenis, standartinis nuokrypis [SN] – 13 %) su paūmėjimu praėjusiais metais (n = 3 255) tyrimų duomenų analizės duomenimis, pneumonijos atvejų skaičius per 1 000 paciento metų buvo 97,9 atvejai 184/22 mikrogramų FF/VI, 85,7 atvejai 92/22 mikrogramų FF/VI ir 42,3 atvejai 22 mikrogramų VI grupėse. Sunkios pneumonijos atitinkamų reiškinių skaičius per 1 000 paciento metų buvo atitinkamai 33,6, 35,5 ir 7,6, o grėsmingos pneumonijos atitinkamų reiškinių skaičius per 1 000 paciento metų buvo 35,1 atvejai 184/22 mikrogramų FF/VI, 42,9 atvejai 92/22 mikrogramų FF/VI, 12,1 atvejų 22 mikrogramų VI grupėse. Galiausiai, pagal ekspoziciją pakoreguotos mirtinos pneumonijos buvo 8,8 atvejo 184/22 mikrogramų FF/VI, palyginti su 1,5 atvejais 92/22 mikrogramų FF/VI ir 0 atvejų 22 mikrogramų VI grupėse.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo (SUMMIT), kuriame dalyvavusiems asmenims buvo vidutinio sunkumo LOPL (patikros po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų pavartojimo metu vidutinis procentinis FEV_1 rodmuo sudarė 60 %, SN – 6 %) ir širdies ir kraujagyslių ligos istorija arba padidėjusi širdies ir kraujagyslių ligos rizika, duomenimis, pneumonijos dažnis vartojant FF/VI, FF, VI ir placebą buvo: nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 6 %, 5 %, 4 %, 5 %, sunkių nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 3 %, 4 %, 3 %, 3 %, išnagrinėtų mirties dėl pneumonijos gydymo metu atvejų – atitinkamai 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %. Dažniai, koreguoti atsižvelgiant į ekspoziciją (per 1 000 gydymo metų), buvo: nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 39,5, 42,4, 27,7, 38,4, sunkių nepageidaujamų reiškinių – atitinkamai 22,4, 25,1, 16,4, 22,2, išnagrinėtų mirties dėl pneumonijos gydymo metu atvejų – atitinkamai 1,8, 1,5, 0,9, 1,4.

Bendros 11 astmos tyrimų (7 034 pacientai) analizės duomenimis, pneumonijos dažnis per 1 000 paciento metų buvo 18,4 atvejo 184/22 mikrogramų FF/VI, palyginti su 9,6 atvejo 92/22 mikrogramų FF/VI ir 8,0 atvejais placebo grupėse.

** Lūžiai

Dviejų kartotinių 12 mėnesių tyrimų, kuriuose dalyvavo iš viso 3 255 LOPL sergantys pacientai, bendras kaulų lūžių dažnis visose gydymo grupėse buvo mažas, dažnis buvo didesnis visose gydymo Relvar Ellipta grupėse (2 %), palyginti su 22 mikrogramų vilanterolo grupe (< 1 %). Nors daugiau

lūžių buvo Relvar Ellipta grupėse, palyginti su 22 mikrogramų vilanterolo grupe, lūžiai paprastai siejami su kortikosteroidų vartojimu (t. y. stuburo kompresija/krūtinės ir juosmens slankstelių lūžiai, klubo ir gūžduobės lūžiai) pasireiškė < 1 % pacientų gydymo Relvar Ellipta ir vilanterolu grupėse.

SUMMIT tyrimo duomenimis, visų lūžių vartojant FF/VI, FF, VI ir placebo atvejų dažnis buvo 2 % kiekvienoje iš grupių. Su IKS vartojimu dažnai siejami lūžiai buvo diagnozuoti mažiau kaip 1 % pacientų kiekvienoje iš grupių. Visų lūžių reiškinio dažniai, koreguoti atsižvelgiant į ekspoziciją (per 1 000 gydymo metų), buvo atitinkamai 13,6, 12,8, 13,2, 11,5. Su IKS vartojimu dažnai siejamų lūžių buvo atitinkamai 3,4, 3,9, 2,4, 2,1.

Bendros 11 astmos tyrimų (7 034 pacientai) analizės duomenimis, lūžių dažnis buvo < 1 % ir lūžiai dažniausiai buvo susiję su trauma.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Flutikazono furoato / vilanterolo perdozavimas gali sukelti požymius ir simptomus dėl kiekvienos sudėtyje esančios veikliosios medžiagos poveikio, įskaitant poveikį, kuris pasireiškė perdozavus kitų beta₂ adrenoreceptorių agonistų ir atitinkantį žinomą įkvėpiamųjų kortikosteroidų grupės vaistinių preparatų poveikį (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas

Specialaus flutikazono furoato / vilanterolo perdozavimo gydymo nėra. Perdozavus vaistinio preparato, jeigu reikia, pacientui reikia skirti palaikomąsias priemones ir tinkamai stebėti jų būklę.

Kardioselektyvią beta adrenoreceptorių blokadą apsvarstyti galima tik pasireiškus stipriam vilanterolo perdozavimo poveikiui, kuris yra kliniškai reikšmingas ir kai nėra reakcijos į palaikomąsias priemones. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs bronchų spazmas, kardioselektyvią beta adrenoreceptorių blokadą sukeliančius vaistinius preparatus vartoti reikia atsargiai.

Kitas gydymas skiriamas pagal kliniškes indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jei tokios yra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai obstrukcinėms kvėpavimo organų ligoms gydyti, adrenerginių vaistų deriniai su kortikosteroidais ar kitais vaistais, išskyrus anticholinerginius vaistinius preparatus. ATC kodas – R03AK10.

Veikimo mechanizmas

Flutikazonas furoatas ir vilanterolas priklauso dviem vaistinių preparatų grupėms (sintetinis kortikosteroidas ir selektyvus poveikio, ilgai veikiantis beta₂ adrenoreceptorių agonistas).

Farmakodinaminis poveikis

Flutikazonas furoatas

Flutikazonas furoatas yra sintetinis trifluorintas kortikosteroidas, sukeliantis stiprų priešuždegiminį poveikį. Tikslus mechanizmas, kuriuo veikdamas flutikazonas furoatas veikia astmos ir LOPL simptomus, nežinomas. Nustatyta, kad kortikosteroidai sukelia labai įvairų poveikį kelių rūšių ląstelėms (pvz.: eozinofilams, makrofagams, limfocitams) ir mediatoriams (pvz.: citokinams ir chemokinams, dalyvaujantiems uždegimo procese).

Vilanterolo trifenatatas

Vilanterolo trifenatatas yra selektyvus poveikio ilgai veikiantis β_2 adrenoreceptorių agonistas (IVBA).

Farmakologinis veikliųjų medžiagų β_2 adrenoreceptorių agonistų, įskaitant vilanterolo trifenatą, poveikis pasireiškia bent jau iš dalies dėl viduląstelinės adenilatciklazės (fermentas, kuris veikia adenozino trifosfato [ATF] vartimą cikliniu-3',5'-adenozino monofosfatu [cikliniu AMF]) stimuliavimo. Padaugėjus ciklinio AMF, atsipalaiduoja bronchų lygieji raumenys ir slopinamas greito padidėjusio jautrumo mediatorių išskyrimas iš ląstelių, ypač iš putliųjų ląstelių.

Tarp kortikosteroidų ir IVBA pasireiškia molekulinė sąveika, nes steroidai aktyvina β_2 adrenoreceptoriaus geną, didindami receptorių skaičių ir jautrumą, o IVBA paruošia gliukokortikoidų receptorių su steroidais susijusiam aktyvinimui ir didina ląstelės branduolio translokaciją. Dėl šios sinergetinės sąveikos didėja priešuždegiminis aktyvumas (tai įrodyta *in vitro* ir *in vivo* su įvairiomis uždegiminėmis ląstelėmis, kurios yra svarbios ir astmos, ir LOPL patologinei fiziologijai). Tiriant vienbranduoles ląsteles LOPL sergančių tiriamųjų periferiniame kraujyje, buvo stebėtas stipresnis priešuždegiminis poveikis vartojant flutikazono furoato / vilanterolo derinio, palyginti su vieno flutikazono furoato vartojimu, esant koncentracijoms, kurios pasiekiamos vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes. IVBA komponento priešuždegiminį poveikį stiprinantis efektas buvo panašus į priešuždegiminį efektą, pasiekiamą vartojant kitų IKS / IVBA derinių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Astma

Trijų įvairios trukmės III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotų tyrimų (HZA106827, HZA106829 ir HZA106837) metu buvo įvertinti flutikazono furoato / vilanterolo saugumas ir veiksmingumas suaugusiems ir paaugliams pacientams, sergantiems persistuojančia astma. Visi tiriamieji vartojo IKS (įkvėpiamąjį kortikosteroidą) kartu su arba be IVBA ne trumpiau kaip 12 savaičių prieš pirmąjį apsilankymą. Visi HZA106837 tyrimo pacientai buvo patyrę bent vieną paūmėjimą, dėl kurio teko gydytis geriamaisiais kortikosteroidais, per vienerius metus iki pirmojo apsilankymo. HZA106827 buvo 12-os savaičių trukmės tyrimas, kuriuo buvo įvertintas 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (n = 201) ir 92 mikrogramų FF (n = 205) veiksmingumas, palyginti su placebo (n = 203), visus preparatus vartojant vieną kartą per parą. HZA106829 buvo 24-ių savaičių trukmės tyrimas, kuriuo buvo įvertintas 184/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (n = 197) ir 184 mikrogramų FF (n = 194) veiksmingumas, abu vaistinius preparatus vartojant vieną kartą per parą, palyginti su 500 mikrogramų FP doze du kartus per parą (n = 195).

Pagrindinės HZA106827/HZA106829 tyrimų veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo mažiausiojo FEV_1 (prieš bronchų plečiavimo vaistinio preparato pavartojimą ir prieš dozę) pokytis gydymo laikotarpio pabaigoje, palyginti su rodmeniu, išmatuotu per pirmąjį apsilankymą klinikoje, visiems tiriamiesiems ir įvertintas serijinių FEV_1 matavimų per 0-24 valandas po dozės pavartojimo vidurkis, apskaičiuotas tiriamųjų pogrupyje gydymo laikotarpio pabaigoje. 24 valandų laikotarpį, kai nereikėjo skubios pagalbos, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu, buvo svarbi antrinė vertinamoji

baigtis. Šių tyrimų pagrindinių ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. HZA106827 ir HZA106829 tyrimų pagrindinių ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių duomenys

Tyrimo Nr.	HZA106829		HZA106827	
Gydymui skirta FF/VI* dozė (mikrogramais)	FF/VI 184/22 vieną kartą per parą, palyginti su FF 184 vieną kartą per parą	FF/VI 184/22 vieną kartą per parą, palyginti su FP 500 du kartus per parą	FF/VI 92/22 vieną kartą per parą, palyginti su FF 92 vieną kartą per parą	FF/VI 92/22 vieną kartą per parą, palyginti su placebo vieną kartą per parą
Mažiausiojo FEV₁ pokytis, palyginti su pradiniu, paskutinįjį stebėjimą perkeltiant į ateitį (angl., the Last Observation Carried Forward [LOCF])				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	193 ml p<0,001 (108, 277)	210 ml p<0,001 (127, 294)	36 ml p=0,405 (-48, 120)	172 ml p<0,001 (87, 258)
Svertinis serijinių matavimų FEV₁ vidurkis per 0-24 valandas po dozės				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	136 ml p=0,048 (1, 270)	206 ml p=0,003 (73, 339)	116 ml p=0,06 (-5, 236)	302 ml p<0,001 (178, 426)
24 valandų laikotarpį, kai nereikėjo skubios pagalbos, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	11,7 % p<0,001 (4,9, 18,4)	6,3 % p=0,067 (-0,4, 13,1)	10,6 % p<0,001 (4,3, 16,8)	19,3 % p<0,001 (13,0, 25,6)
24 valandų laikotarpį, kai nebuvo simptomų, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	8,4 % p=0,010 (2,0, 14,8)	4,9 % p=0,137 (-1,6, 11,3)	12,1 % p<0,001 (6,2, 18,1)	18,0 % p<0,001 (12,0, 23,9)
Didžiausio iškvėpimo greičio iki vidurdienio pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	33,5 l/min. p<0,001 (22,3, 41,7)	32,9 l/min. p<0,001 (24,8, 41,1)	14,6 l/min. p<0,001 (7,9, 21,3)	33,3 l/min. p<0,001 (26,5, 40,0)
Didžiausio iškvėpimo greičio po vidurdienio pokytis, palyginti su pradiniu				
Gydymo skirtumas p reikšmė (95 % PI)	30,7 l/min. p<0,001 (22,5, 38,9)	26,2 l/min. p<0,001 (18,0, 34,3)	12,3 l/min. p<0,001 (5,8, 18,8)	28,2 l/min. p<0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikazonas furoatas/vilanterolas

HZA106837 tyrimo metu gydymo trukmė buvo įvairi (nuo mažiausios 24 savaičių iki didžiausios 76 savaičių trukmės, dauguma pacientų buvo gydyti ne trumpiau kaip 52 savaites). HZA106837 tyrimo metu pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (n = 1 009), arba 92 mikrogramų FF (n = 1 010), visus preparatus vartojant vieną kartą per parą. HZA106837 tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki pirmojo sunkaus astmos paūmėjimo. Sunkus astmos paūmėjimas buvo apibūdinamas astmos pasunkėjimu, dėl kurio prireikė vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidus ne trumpiau kaip 3 dienas, arba ambulatoriškai gydomam pacientui teko gultis į ligoninę ar kreiptis į skubios pagalbos skyrių dėl astmos, kurią teko gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais. Be to, kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo įvertintas koreguotas vidutinis mažiausiojo FEV₁ pokytis, palyginti su pradiniu.

HZA106837 tyrimo metu rizika patirti sunkų astmos paūmėjimą pacientams, gydytiems 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, sumažėjo 20 %, palyginti su vien tik 92 mikrogramų FF vartojimu (rizikos santykis 0,795, $p = 0,036$ 95 % PI [0,642, 0,985]). Sunkaus astmos paūmėjimo dažnis pacientui per metus 92 mikrogramų FF grupėje buvo 0,19 (maždaug 1 atvejis kas 5 metus) ir 0,14 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo grupėje (maždaug 1 atvejis kas 7 metus). Paūmėjimo dažnio santykis 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo grupėje, palyginti su 92 mikrogramų FF grupe, buvo 0,755 (95 % PI 0,603, 0,945). Tai rodo sunkaus astmos paūmėjimo dažnio sumažėjimą 25 % tiriamiesiems, gydomiems 92 /22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, palyginti su vartojančiais 92 mikrogramų FF ($p = 0,014$). 24 valandas trunkantis flutikazono furoato / vilanterolo bronchų plečiamasis poveikis išsilaikė per pirmųjų gydymo metų laikotarpį ir nebuvo veiksmingumo sumažėjimo apraiškų (nepasireiškė tachifilaksija). Vartojant 92 /22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, nuolat buvo stebimas mažiausio FEV_1 pagerėjimas nuo 83 ml iki 95 ml 12-tą, 36-tą ir 52-ą savaitėmis bei tyrimo pabaigoje, palyginti su 92 mikrogramų FF ($p < 0,001$ 95 % PI 52, 126 ml tyrimo pabaigoje). Keturiasdešimt keturių (44) procentų 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo vartojimo grupės pacientų būklė buvo gerai kontroliuojama ($ACQ7 \leq 0,75$) gydymo pabaigoje, palyginti su 36 % tiriamųjų 92 mikrogramų FF grupėje ($p < 0,001$ 95 % PI 1,23, 1,82).

Palyginimo su salmeterolio / flutikazono propionato deriniais tyrimai

Dvidešimt keturių (24) savaičių tyrimo (HZA113091), kuriame dalyvavo suaugę ir paaugliai pacientai, sergantys nekontroliuojama persistuojančia astma, metu ir 92 /22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, vartojamo vieną kartą per parą vakarais, ir 50/250 mikrogramų salmeterolio/FP preparatas, vartojamas du kartus per parą, pagerino plaučių funkciją, palyginti su pradine. Koreguotas vidutinis 0-24 valandų FEV_1 svertinio vidurkio padidėjimas, palyginti su pradiniu, 341 ml (flutikazonas furoatas / vilanterolas) ir 377 ml (salmeterolis/FP) parodė bendrąją plaučių funkcijos pagerėjimą per 24 valandas, gydant abiem būdais. Koreguotas vidutinis 37 ml skirtumas tarp grupių buvo statistiškai nereikšmingas ($p = 0,162$). Įvertinus mažiausią FEV_1 , flutikazono furoato / vilanterolo grupės tiriamieji pasiekė 281 ml mažiausių kvadratų vidutinį pokytį, palyginti su pradiniu, o salmeterolio / FP grupėje – 300 ml pokytį (koreguoto vidurkio skirtumas 19 ml [95 % PI: -0,073, 0,034] buvo statistiškai nereikšmingas [$p = 0,485$]).

Norint įrodyti, kad gydymas 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo vieną kartą per parą yra ne blogesnis (nustačius ribinį mažiausią FEV_1 -100 ml) už gydymą 50 /250 mikrogramų salmeterolio/FP du kartus per parą, buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių, 24 savaičių tyrimas (201378), kuriame dalyvavo suaugusieji ir paaugliai, kurių astma buvo gerai kontroliuojama po 4 gydymo savaičių 50/250 mikrogramų salmeterolio/FP du kartus per parą vartojant atviru būdu ($N = 1\,504$). Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu paskyrus vartoti FF/VI vieną kartą per parą, plaučių funkcija išliko panaši kaip ir tiriamųjų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti salmeterolį/FP du kartus per parą [mažiausiojo FEV_1 skirtumas +19 ml (95 % PI: -11, 49)].

Palyginamųjų tyrimų su salmeterolio/FP arba su IKS/IVBA deriniais, norint tinkamai palyginti poveikį astmos paūmėjimui, neatlikta.

Flutikazono furoato monoterapija

Dvidešimt keturių (24) savaičių atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo tyrimo (FFA112059) metu buvo įvertintas 92 mikrogramų FF dozės vieną kartą per parą [$n = 114$] ir 250 mikrogramų FP du kartus per parą [$n = 114$] saugumas ir veiksmingumas, palyginti su placebo [$n = 115$] suaugusiems ir paaugliams pacientams, sergantiems persistuojančia astma. Visi tiriamieji vartojo pastovią IKS dozę ne trumpiau kaip 4 savaites prieš pirmąjį apsilankymą (atrankos apsilankymas) ir per 4 savaites po pirmojo apsilankymo jiems nebuvo leidžiama vartoti IVBA. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo mažiausiojo FEV_1 (prieš bronchų plečiamąjį vaistinį preparatą ir prieš dozę) apsilankymo klinikoje metu pokytis gydymo laikotarpio pabaigoje, palyginti su pradiniu. 24 valandų laikotarpiu, kai nereikėjo skubios pagalbos, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu, per 24 gydymo savaites buvo svarbi antrinė vertinamoji baigtis. Praėjus 24 savaitėms, FF ir

FP padidino mažiausią FEV_1 atitinkamai 146 ml (95 % PI 36, 257 ml, $p = 0,009$) ir 145 ml (95 % PI 33, 257 ml, $p = 0,011$), palyginti su placebo. Ir FF, ir FP didino procentinę 24 valandų laikotarpį, kai nereikėjo skubios pagalbos, dalį atitinkamai 14,8 % (95 % PI 6,9, 22,7, $p < 0,001$) ir 17,9 % (95 % PI 10,0, 25,7, $p < 0,001$), palyginti su placebo.

Provokacijos alergenų tyrimas

Bronchus saugantis 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo poveikis, atsižvelgiant į ankstyvąjį ir vėlyvąjį atsaką įkvėpus alergeno, buvo įvertintas kartotinių dozių placebo kontroliuojamojo keturių grupių kryžminio tyrimo (HZA113126), kuriame dalyvavo lengva astma sergantys pacientai, metu. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir vartojo 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, 92 mikrogramų FF, 22 mikrogramų vilanterolo dozes arba placebo vieną kartą per parą 21 dieną, po to buvo atlikta provokacija alergenų praėjus 1 valandai po paskutiniosios dozės. Alergenas buvo namų dulkių erkės, kačių pleiskanos arba beržų žiedadulkės. Alergeno pasirinkimas buvo pagrįstas individualiu atrankos mėginiu. Serijinių FEV_1 matavimų duomenys buvo palyginti su prieš paveikiant alergenui buvusiais rodmenimis, išmatuotais po fiziologinio tirpalo įkvėpimo (pradinis). Apskritai didžiausias poveikis ankstyvajam astmos atsakui buvo stebėtas vartojant 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozę, palyginti su 92 mikrogramų vieno FF arba 22 mikrogramų vieno vilanterolo doze. Ir 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo, ir 92 mikrogramų FF beveik panaikino vėlyvąjį astmos atsaką, palyginti su vienu vilanterolu. 92/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo dozė reikšmingai geriau saugojo nuo alergeno sukulto bronchų hiperreaktyvumo, palyginti su FF ar vilanterolo monoterapija, remiantis metacholino provokacijos 22-ą dieną įvertinimu.

Bronchoprotekcinio poveikio ir poveikio pogumburio, hipofizės ir antinksčių ašiai tyrimas

FF bronchoprotekcinis poveikis ir poveikis pogumburio, hipofizės ir antinksčių ašiai, palyginti su FP ar budezonidu (BUD), buvo tirti didėjančių kartotinių dozių, placebo kontroliuojamojo, kryžminio tyrimo (203162), metu. Šiame tyrime dalyvavo 54 suaugę, astmos istoriją turintys tiriamieji, kuriems būdingas pernelyg didelis kvėpavimo takų reaktyvumas ir prognozuojamas 65 % ar didesnis FEV_1 . Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į vieno ar dviejų gydymo laikotarpių, apimančių penkias 7 dienų dozės didinimo fazes, grupes ir jiems buvo paskirta vartoti FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramų per parą), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 mikrogramų per parą), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 mikrogramų per parą) arba placebo. Po kiekvienos dozės didinimo fazės buvo įvertintas bronchoprotekcinis poveikis pagal pernelyg stiprų kvėpavimo takų atsaką į provokaciją adenozino-5'-monofosfatu (AMF) (provokacinė koncentracija, sukelianti 20 % ar didesnę FEV_1 sumažėjimą [AMP PC20]) ir įvertintas kortizolio koncentracijų plazmoje per 24 valandas vidurkis.

Vartojant astmai gydyti registruotas gydomasias dozes, AMP PC20 (mg/ml) ir kortizolio slopinimo (%) rodmenys buvo: vartojant FF (100-200 mikrogramų per parą), atitinkamai nuo 81 iki 116 mg/ml ir nuo 7 % iki 14 %, vartojant FP (200-2 000 mikrogramų per parą), atitinkamai nuo 20 iki 76 mg/ml ir nuo 7 % iki 50 %, vartojant BUD (400-1 600 mikrogramų per parą), atitinkamai nuo 24 iki 54 mg/ml ir nuo 13 % iki 44 %.

Vaikų populiacija

Astma

Astma sergančių 5–11 metų vaikų populiacijos pacientų gydymas vieną kartą per parą vartojamu flutikazono furoato (FF) / vilanterolo (VI) preparatu veiksmingumas ir saugumas, palyginti su vieną kartą per parą vartojamu FF, buvo tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, keliuose centruose atlikto 24 savaičių trukmės tyrimo (HZA107116) su 1 savaitės tolesnio stebėjimo laikotarpiu, kuriame dalyvavo 673 pacientai, sergantys nekontroliuojama astma ir gydomi įkvepiamaisiais kortikosteroidais, metu.

Visi tiriamieji buvo stabiliai gydomi nuo astmos [vartojo trumpai veikiančio beta adrenoreceptorių agonisto ar trumpai veikiančio muskarininių cholinoreceptorių antagonistų inhaliatorių kartu su

įkvepiamuoju kortikosteroidu (IKS)] ne trumpiau kaip 4 savaites iki pirmojo (1) apsilankymo. Pacientams buvo simptomų (t. y. jų astma buvo nekontroliuojama) vartojant tuo metu skiriamus vaistinius preparatus astmai gydyti.

Tiriamieji buvo gydyti 46/22 mikrogramų flutikazono furoato / vilanterolo (337 pacientai) arba 46 mikrogramų flutikazono furoato (336 pacientai). Veiksmingumo dviem pacientams (po vieną kiekvienoje grupėje) nebuvo galima įvertinti.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis – rytinio didžiausio iškvėpimo srovės greičio (angl. *peak expiratory flow*, *PEF*) prieš įkvepiant dozę (t. y. mažiausiojo rodmens per dozavimo intervalą) vidutinis pokytis per 1–12 savaičių gydymo laikotarpį, palyginti su pradiniu rodmeniu, nustatytas pagal kasdien elektroniniame paciento dienoraštyje fiksuojamus rodmenis (gydymo FF/VI deriniu ir FF skirtumas).

Antraeilė vertinamoji baigtis 5–11 metų pacientų populiacijoje, kurios atžvilgiu tyrimas turėjo reikiamą galią, buvo laikotarpio, kuriuo per 24 valandas nereikėjo išsigelbėjimo terapijos vaistinių preparatų, procentinės dalies pokytis per 1–12 savaičių gydymo laikotarpį, palyginti su pradiniu rodmeniu. Veiksmingumo skirtumų gydant 46/22 mikrogramų FF/VI ar 46 mikrogramų FF dozėmis nenustatyta (2 lentelė). Šio tyrimo metu nebuvo išsiaiškinta jokių naujų saugumo problemų.

Užbaigus HZA107116 tyrimą, kilo abejonių dėl tyrimo vykdymo dviejuose centruose, įskaitant 4 atsitiktinės atrankos būdu atrinktus pacientus (FF/VI 46/22 mikrogramai $n = 1$, FF 46 mikrogramai $n = 3$). Buvo atlikta papildoma aposteriorinė (angl. *post-hoc*) analizė, pašalinus šių 4 pacientų duomenis. Šios analizės duomenys (2 lentelė) atitiko iš anksto nustatytos analizės duomenis.

2 lentelė. Pirmaeilės vertinamosios baigties ir antraeilės vertinamosios baigties, kurios atžvilgiu tyrimas turėjo reikiamą galią, duomenys (remiantis papildomos *post-hoc* analizės duomenimis)

1–12 savaitės	Flutikazono furoatas / vilanterolas* n = 335	Flutikazono furoatas * n = 332
Pirmaeilė vertinamoji baigtis		
PEF (l/min.) iki vidurdienio pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu		
Vidutinis LS pokytis (SP)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Skirtumas tarp gydymo būdų (FF/VI, palyginti su FF) (95 % PI), p-reikšmė	3,5 (-1,7, 8,7), p = 0,188	
Antraeilė vertinamoji baigtis, kurios atžvilgiu tyrimas turėjo reikiamą galią		
Laikotarpio, kuriuo per 24 valandas nereikėjo išsigelbėjimo terapijos vaistinių preparatų, procentinės dalies pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu		
Vidutinis LS pokytis (SP)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Skirtumas tarp gydymo būdų (FF/VI, palyginti su FF) (95 % PI), p-reikšmė	1,1 (-3,8, 6,0), p = 0,659	

*Pacientai buvo gydyti 46/22 mikrogramų FF/VI doze vieną kartą per parą, palyginti su 46 mikrogramų FF doze vieną kartą per parą.

LS = angl. *least squares* – mažiausieji kvadratai. SP = standartinė paklaida. PI = pasikliautinasis intervalas. n = dalyvių, kurių duomenys analizuojami, skaičius (iš viso numatytų gydyti tiriamųjų [angl. *intent-to-treat*, *ITT*): 337 FF/VI ir 336 FF grupėse).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absoliutus įkvepiamo flutikazono furoato ir vilanterolo biologinis prieinamumas buvo vidutiniškai atitinkamai 15,2 % ir 27,3 %. Išgerto flutikazono furoato ir vilanterolo biologinis prieinamumas buvo mažas (vidutiniškai atitinkamai 1,26 % ir < 2 %). Atsižvelgiant į tokį mažą išgerto vaisto biologinį prieinamumą, flutikazono furoato ir vilanterolo sisteminė ekspozicija įkvėpus vaistinio preparato daugiausiai susijusi su įkvėptos vaistinio preparato dozės dalies absorbcija plaučiuose.

Pasiskirstymas

Suleidus vaistinio preparato dozę į veną, ir flutikazonas furoatas, ir vilanterolas plačiai pasiskirsto organizme, vidutinis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra atitinkamai 661 l ir 165 l.

Ir flutikazonas furoatas, ir vilanterolas menkai susiję su raudonosiomis kraujo ląstelėmis. Daug flutikazono furoato ir vilanterolo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* (vidutiniškai atitinkamai > 99,6 % ir 93,9 %). Tiriamųjų, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, organizme prisijungimas prie plazmos baltymų *in vitro* nesumažėja.

Flutikazonas furoatas ir vilanterolas yra P-glikoproteino (P-gp) substratai, vis dėlto manoma, kad flutikazoną furoatą / vilanterolą vartojant kartu su P-gp inhibitoriais, flutikazono furoato ar vilanterolo sisteminė ekspozicija greičiausiai nepakinta, nes abi molekulės yra gerai absorbuojamos.

Biotransformacija

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, pagrindiniai ir flutikazono furoato ir vilanterolo metabolizmo žmogaus organizme būdai yra daugiausiai veikiami CYP3A4.

Daugiausia flutikazono furoato metabolizuojama S-fluorometilkarbotioato grupės hidrolizės būdu susidarant metabolitui, kurio kortikosteroidinis aktyvumas yra reikšmingai mažesnis. Daugiausia vilanterolo metabolizuojama O-dealkilinimo būdu į daug įvairių metabolitų, kurių β_1 ir β_2 adrenerginis aktyvumas yra reikšmingai mažesnis.

Eliminacija

Išgertas flutikazonas furoatas žmogaus organizme eliminuojamas daugiausiai metabolizmo būdu, o metabolitai šalinami beveik vien tik su išmatomis (< 1 % radioaktyvios dozės eliminuojama su šlapimu).

Išgertas vilanterolas eliminuojamas daugiausiai metabolizmo būdu, o metabolitai šalinami su šlapimu ir išmatomis (atitinkamai maždaug 70 % ir 30 % radioaktyvios išgerto radioaktyvaus preparato dozės tyrimų su žmonėmis duomenimis). Tiriamasis pusinės vilanterolo eliminacijos iš plazmos periodas pavartojus vienkartinę įkvepiamojo flutikazono furoato / vilanterolo dozę truko vidutiniškai 2,5 valandos. Veiksmingas vilanterolo kaupimosi pusinis periodas, nustatytas vartojant įkvepiamąsias kartotines 25 mikrogramų vilanterolo dozes, yra 16,0 valandų tiriamiesiems, sergantiems astma, ir 21,3 valandos tiriamiesiems, sergantiems LOPL.

Vaikų populiacija

Dozavimo keitimo paaugliams (12 metų ir vyresniems pacientams) rekomendacijų nėra. Buvo tirti flutikazono furoato / vilanterolo farmakokinetinės savybės, saugumas ir veiksmingumas 5–11 metų vaikams, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių). Flutikazono furoato / vilanterolo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 5 metų vaikams dar neištirti.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Amžiaus įtaka flutikazono furoato ir vilanterolo farmakokinetinėms savybėms buvo nustatyta III fazės LOPL ir astmos tyrimų metu. Įrodymų, kad amžius (nuo 12 iki 84 metų) veiktų flutikazono furoato ir vilanterolo farmakokinetines savybes astma sergančių tiriamųjų organizme, negauta.

Dozavimo keitimo senyviems asmenims, sergantiems astma, ar senyviems asmenims, sergantiems LOPL, rekomendacijų nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinis flutikazono furoato / vilanterolo farmakologijos tyrimas parodė, kad sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) nesukelia reikšmingo flutikazono furoato ar vilanterolo ekspozicijos padidėjimo arba reikšmingai didesnio sisteminio kortikosteroidų ar beta₂ adrenoreceptorių agonisto poveikio, palyginti su sveikų tiriamųjų duomenimis.

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Hemodializės poveikis netirtas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Po kartotinių flutikazono furoato / vilanterolo dozių pavartojimo 7 dienas, padidėjo flutikazono furoato sisteminė ekspozicija (iki trijų kartų, išmatavus $AUC_{(0-24)}$) tiriamųjų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (A, B arba C klasės pagal Child-Pugh) organizme, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Flutikazono furoato sisteminės ekspozicijos tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh; 184/22 mikrogramų flutikazono furoato/vilanterolo) padidėjimas buvo susijęs su kortizolio koncentracijos serume sumažėjimu vidutiniškai 34 % sveikų tiriamųjų organizme. Pagal dozę normalizuota sisteminė flutikazono furoato ekspozicija tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C klasės pagal Child-Pugh), organizme buvo panaši.

Po kartotinių flutikazono furoato / vilanterolo dozių pavartojimo 7 dienas, reikšmingo vilanterolo sisteminės ekspozicijos padidėjimo (C_{max} ir AUC) tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A, B arba C klasės pagal Child-Pugh), organizme nebuvo.

Kliniškai reikšmingo flutikazono furoato / vilanterolo poveikio beta adrenerginiams sisteminiams reiškiniams (širdies susitraukimų dažniui ir kalio koncentracijai serume) tiriamųjų, kuriems yra lengvas ar vidutinio stiprumo kepenų funkcijos sutrikimas (22 mikrogramų vilanterolo) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (12,5 mikrogramų vilanterolo) organizme, palyginti su sveikais tiriamaisiais, nebuvo.

Kitos ypatingos populiacijos

Flutikazono furoato $AUC_{(0-24)}$ astma sergančių tiriamųjų, kilusių iš Rytų Azijos, Japonijos ir Pietryčių Azijos (12-13 % tiriamųjų), organizme buvo vidutiniškai nuo 33 % iki 53 % didesnis, palyginti su kitų rasių grupių pacientais. Vis dėlto nėra įrodymų, kad didesnė sisteminė ekspozicija šios populiacijos pacientų organizme būtų susijusi su didesniu poveikiu kortizolio šalinimui su šlapimu per 24 valandas. Numatoma, kad vilanterolo C_{max} turėtų būti vidutiniškai nuo 220 iki 287 % didesnė, o $AUC_{(0-24)}$ iš Azijos kilusių tiriamųjų organizme panašus į kitų rasių grupių tiriamųjų. Vis dėlto įrodymų negauta, kad didesnės vilanterolo C_{max} sukeltų kliniškai reikšmingą poveikį širdies susitraukimų dažniui.

Lytis, kūno masė ir KMI

Įrodymų, kad lytis, kūno masė ar KMI (kūno masės indeksas) veiktų flutikazono furoato farmakokinetines savybes, remiantis III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 1 213 astma sergančių tiriamųjų (712 moterų), farmakokinetikos populiacijoje analize, negauta.

Įrodymų, kad lytis, kūno masė ar KMI veiktų vilanterolo farmakokinetines savybes, remiantis 856 astma sergančių tiriamųjų (500 moterų) duomenimis, negauta.

Atsižvelgiant į lytį, kūno masę ar KMI, dozavimo keisti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu pasireiškęs farmakologinis ir toksinis flutikazono furoato arba vilanterolo poveikis buvo būdingas arba gliukokortikoidams, arba β_2 adrenoreceptorių agonistams. Flutikazono furoato vartojimas kartu su vilanterolu nesukėlė kokio nors reikšmingo naujo toksinio poveikio.

Genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Flutikazonas furoatas

Flutikazonas furoatas nesukėlė genotoksinio poveikio įprastiniuose tokio poveikio tyrimuose ir nesukėlė kancerogeninio poveikio tyrimuose visą gyvenimą vaistinį preparatą inhaliavusioms žiurkėms ar pelėms, kurių organizme ekspozicijos buvo panašios į tą, kuri atsiranda didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC.

Vilanterolo trifenantatas

Genotoksinio poveikio tyrimų duomenimis, vilanterolas (alfa fenilcinamato pavidalu) ir trifetilacetinė rūgštis nesukėlė genotoksinio poveikio, o tai rodo, kad vilanterolas (trifenantato pavidalu) nekelia genotoksinio poveikio pavojaus žmogui.

Dėsniai kitų β_2 adrenoreceptorių agonistų duomenims, vilanterolo trifenantatas sukėlė proliferacinį poveikį visą gyvenimą vilanterolo trifenantatą inhaliavusių žiurkių ir pelių patelių reprodukcijos organams ir žiurkių kankorėžinei liaukai. Navikų atsiradimo žiurkėms ir pelėms dažnis, esant atitinkamai 1,2 kartus ar 30 kartų didesnėms ekspozicijoms nei didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC, nepadidėjo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Flutikazonas furoatas

Poveikis, kuris buvo pastebėtas žiurkėms, inhaliavusioms flutikazoną furoatą kartu su vilanterolu, buvo panašus į pasireiškusį vartojant vieną flutikazoną furoatą.

Flutikazonas furoatas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, bet lėtino žiurkių vystymąsi ir sukėlė abortus triušiams, vartojant vaikingai patelei toksinį poveikį sukėlusias dozes. Remiantis AUC duomenimis, esant ekspozicijai, maždaug 3 kartus didesnei už tą, kuri atsiranda didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, poveikio žiurkių vystymuisi nebuvo.

Vilanterolo trifenantatas

Vilanterolo trifenantatas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms. Inhaliavimo tyrimų su triušiais duomenimis, vilanterolo trifenantatas sukėlė poveikį, kuris buvo panašus į stebėtą vartojant kitus β_2 adrenoreceptorių agonistus (gomurio nesuaugimas, atviri akių vokai, krūtinkaulio susiliejimas ir galūnių sulinkimas/ribota rotacija). Remiantis AUC duomenimis, po suleidimo po oda esant ekspozicijoms, 84 kartus didesnėms už tą, kuri atsiranda didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme, poveikio nebuvo.

Nei flutikazonas furoatas, nei vilanterolo trifenantatas nesukėlė jokio poveikio žiurkių vislumui ar vaisiaus ir atsivestų jauniklių vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Tinkamumo laikas po inhaliatoriaus dėklo pirmo atidarymo – 6 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Šaldytuve laikytą inhaliatorių prieš vartojimą reikia palaikyti kambario temperatūroje ne trumpiau kaip vieną valandą.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Etiketėje tam skirtoje vietoje reikia užrašyti datą, iki kada suvartoti vaistą ir išmesti inhaliatorių. Datą reikia užrašyti iš karto, kai tik inhaliatorius išimamas iš jo dėklo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ellipa inhaliatorius, kurį sudaro šviesiai pilkos spalvos korpusas, geltonos spalvos kandiklio dangtelis ir dozės skaitiklis, supakuotas į folijos laminato dėklą su silikagelio sausiklio paketėliu. Dėklas yra sandariai aprauktas nuplėšiamu folijos sluoksniu.

Inhaliatorius yra prietaisas, kuris susideda iš daug dalių, pagamintų iš polipropileno, didelio tankio polietileno, polioksimetileno, polibutileno tereftalato, akrilonitrilo butadieno stireno, polikarbonato ir nerūdijančio plieno.

Inhaliatoriuje yra dvi aliuminio folijos laminato lizdinės plokštelės, kuriose iš viso yra 14 arba 30 dozių (14 arba 30 dienų atsargos).

Pakuotės dydžiai: 14 arba 30 dozių inhaliatoriai. Sudėtinėje pakuotėje yra 3 x 30 dozių inhaliatoriai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. lapkričio 13 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. liepos 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojai, atsakingi už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir visuose vėlesniuose atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (ATSKIROS PAKUOTĖS)

92/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 92 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpiamieji milteliai

flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra 92 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo (trifenatato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas ir magnio stearatas.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Dozuoti įkvėpiamieji milteliai.

14 dozių

30 dozių

Vienas 14 dozių inhaliatorius

Vienas 30 dozių inhaliatorius

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

VIENĄ KARTĄ PER PARĄ

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Įkvėpti.

Negalima kratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sausiklio negalima nuryti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas - 6 savaitės.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

relvar ellipta 92:22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKUOČIŲ RINKINIO ETIKETĖ (SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – SU MĖLYNU LAUKELIU)

92/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 92 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpiamieji milteliai
flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra 92 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo (trifenatato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas ir magnio stearatas.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Dozuoti įkvėpiamieji milteliai.
Pakuočių rinkinys. 90 (3 inhaliatoriai po 30) dozių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

VIENĄ KARTĄ PER PARĄ
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti.
Negalima kratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sausiklio negalima nuryti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP
Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

relvar ellipta 92:22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (ATSKIRA PAKUOTĖ)

184/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 184 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvepiamieji milteliai
flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra 184 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo (trifenatato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas ir magnio stearatas.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Dozuoti įkvepiamieji milteliai.
14 dozių
30 dozių
Vienas 14 dozių inhaliatorius
Vienas 30 dozių inhaliatorius

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

VIENĄ KARTĄ PER PARĄ
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti.
Negalima kratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sausiklio negalima nuryti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

relvar ellipta 184:22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKUOČIŲ RINKINIO ETIKETĖ (SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – SU MĖLYNU LAUKELIU)

184/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 184 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpiamieji milteliai
flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra 184 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo (trifenatato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas ir magnio stearatas.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Dozuoti įkvėpiamieji milteliai.
Pakuočių rinkinys. 90 (3 inhaliatoriai po 30) dozių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

VIENĄ KARTĄ PER PARĄ
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti.
Negalima kratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sausiklio negalima nuryti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP
Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

relvar ellipta 184:22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO LAUKELIO – TIK SUDĖTINĖ PAKUOTĖ)

92/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 92 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvepiamieji milteliai
flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra 92 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo (trifenatato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas ir magnio stearatas.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Įkvepiamieji milteliai, dozuoti
30 dozių
Vienas 30 dozių inhaliatorius.
Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

VIENĄ KARTĄ PER PARĄ
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti.
Negalima kratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sausiklio negalima nuryti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas - 6 savaitės.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

relvar ellipta 92:22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO LAUKELIO – TIK SUDĖTINĖ PAKUOTĖ)

184/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 184 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpiamieji milteliai

flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išskirtoje dozėje yra 184 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo (trifenatato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas ir magnio stearatas.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Įkvėpiamieji milteliai, dozuoti

30 dozių

Vienas 30 dozių inhaliatorius.

Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

VIENĄ KARTĄ PER PARĄ

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Įkvėpti.

Negalima kratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sausiklio negalima nuryti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/886/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

relvar ellipta 184:22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DĖKLO ETIKETĖ

92/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 92 /22 µg įkvėpjamieji milteliai

flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

GSK logotipas

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neatidaryti, kol nebūssite pasiruošę įkvėpti.

Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.

14 dozių

30 dozių

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DĖKLO ETIKETĖ

184/22 mikrogramai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Relvar Ellipta 184 /22 µg įkvėpiamieji milteliai

flutikazonas furoatas / vilanterolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

GSK logotipas

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neatidaryti, kol nebūssite pasiruošę įkvėpti.

Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.

14 dozių

30 dozių

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**INHALIATORIAUS ETIKETĖ****92/22 mikrogramai****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Relvar Ellipta 92 /22 µg įkvėpjamieji milteliai
flutikazonas furoatas / vilanterolas
Įkvėpti

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.
Suvartoti iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

14 dozių
30 dozių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**INHALIATORIAUS ETIKETĖ****184/22 mikrogramai****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Relvar Ellipta 184 /22 µg įkvėpjamieji milteliai
flutikazonas furoatas / vilanterolas
Įkvėpti

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Pradėto vartoti inhaliatoriaus tinkamumo laikas – 6 savaitės.
Suvartoti iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

14 dozių
30 dozių

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Relvar Ellipta 92 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpjamieji milteliai
Relvar Ellipta 184 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpjamieji milteliai

flutikazonas furoatas / vilanterolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Relvar Ellipta ir kam jis vartojamas
 2. Kas žinotina prieš vartojant Relvar Ellipta
 3. Kaip vartoti Relvar Ellipta
 4. Galimas šalutinis poveikis
 5. Kaip laikyti Relvar Ellipta
 6. Pakuotės turinys ir kita informacija
- Veiksmas po veiksmo vartojimo instrukcija

1. Kas yra Relvar Ellipta ir kam jis vartojamas

Relvar Ellipta sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: flutikazonas furoatas ir vilanterolas. Tiekiamas dviejų skirtingų stiprumų Relvar Ellipta: 92 mikrogramų flutikazono furoato /22 mikrogramų vilanterolo ir 184 mikrogramų flutikazono furoato /22 mikrogramų vilanterolo.

92/22 mikrogramų stiprumo vaistiniu preparatu reguliariai gydomi lėtine obstrukcine plaučių liga (**LOPL**) sergantys suaugusieji bei **astma** sergantys suaugusieji ir 12 metų bei vyresni paaugliai.

184/22 mikrogramų stiprumo vaistiniu preparatu gydomi suaugusieji ir 12 metų bei vyresni paaugliai, sergantys **astma**. 184/22 mikrogramų stiprumo vaistinio preparato vartojimas LOPL gydyti nepatvirtintas.

Relvar Ellipta reikia vartoti kiekvieną dieną, o ne tik tada, kai pasireiškia kvėpavimo sutrikimas arba kitokie LOPL ir astmos simptomai. Vaisto negalima vartoti ūminiam dusulio ar švokštimo priepuoliui palengvinti. Jeigu pasireiškė toks priepuolis, turite vartoti greitai veikiančią inhaliatorių (pvz., salbutamolio). Jeigu neturite greitai veikiančio inhaliatoriaus, kreipkitės į savo gydytoją.

Flutikazonas furoatas priklauso vaistų, vadinamų kortikosteroidais (dažnai vadinamais paprasčiausiai steroidais), grupei. Kortikosteroidai mažina uždegimą. Jie mažina smulkiųjų kvėpavimo takų plaučiuose patinimą ir dirginimą bei palaipsniui palengvina kvėpavimo problemas. Be to, kortikosteroidai padeda išvengti astmos priepuolių ir LOPL pasunkėjimo.

Vilanterolas priklauso vaistų, vadinamų ilgai veikiančiais bronchų plečiamaisiais vaistais, grupei. Jis atpalaiduoja smulkiųjų kvėpavimo takų raumenis plaučiuose. Tai padeda kvėpavimo takams išsiplėsti ir palengvina oro patekimą į plaučius bei jo pašalinimą iš plaučių. Reguliariai vartojant, vaistas padeda smulkiesiems kvėpavimo takams išlikti atviriems.

Reguliariai kartu vartojant šias dvi veikliąsias medžiagas, jos padės kontroliuoti kvėpavimo sutrikimus geriau nei bet kuris vienas iš šių vaistų.

Astma yra sunki, ilgai trunkanti plaučių liga, kuria sergant, susitraukia smulkesnius kvėpavimo takus supantys raumenys (*bronchių suveržimas*), pasireiškia jų patinimas ir dirginimas (*uždegimas*). Simptomai, kurie atsiranda ir išnyksta, yra dusulys, švokštimas, spaudimas krūtinėje ir kosulys. Buvo įrodyta, kad Relvar Ellipta mažina paūmėjimus ir astmos simptomus.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra sunki, ilgai trunkanti liga, kuria sergant, pasireiškia kvėpavimo takų uždegimas ir sustorėjimas. Simptomai yra dusulys, kosulys, diskomfortas krūtinėje ir skreplių atkosėjimas. Nustatyta, kad Relvar Ellipta mažina LOPL simptomų pasireiškimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Relvar Ellipta

Relvar Ellipta vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** flutikazonui furoatui, vilanterolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu galvojate, kad yra pirmiau nurodytų aplinkybių, **Relvar Ellipta vartoti negalima**, kol Jūsų neištirs gydytojas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju, prieš pradėdami vartoti Relvar Ellipta:

- jeigu sergate **kepenų liga**, nes gali būti didesnė šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybė. Jeigu sergate vidutinio sunkumo arba sunkia kepenų liga, gydytojas Jums paskirs mažesnę Relvar Ellipta dozę (92/22 mikrogramus vieną kartą per parą);
- jeigu sergate **širdies ligomis** arba yra **padidėjęs kraujospūdis**;
- jeigu sergate plaučių tuberkulioze (TB) arba kokiomis nors ilgai trunkančiomis ar negydytomis infekcinėmis ligomis;
- jeigu Jums kada nors buvo pasakyta, kad sergate cukriniu diabetu arba yra padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje;
- jeigu yra **sutrikusi Jūsų skydliaukės veikla**;
- jeigu Jūsų kraujyje yra **maža kalio koncentracija**;
- jeigu pastebėjote, kad pradėjote matyti tarsi per miglą arba pasireiškė kiti regėjimo sutrikimai.

Jeigu galvojate, kad yra kuri nors šių aplinkybių, **pasitarkite su savo gydytoju**, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Vartojant Relvar Ellipta

Kvėpavimo pasunkėjimas iš karto po vaisto pavartojimo

Jei netrukus po vaisto įkvėpimo iš Relvar Ellipta inhaliatoriaus pasireiškia krūtinės spaudimas, kosulys, švokštimas ar dusulys:

nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, nes tai gali būti pavojinga būklė, kuri vadinama paradoksinio bronchų spazmu.

- Jeigu matote lyg per miglą arba atsirado kitokių regėjimo sutrikimų, kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu sustiprėjo troškulys, padažnėjo šlapinimasis arba juntate nepaaiškinamą nuovargį (gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimo požymiai), kreipkitės į savo gydytoją.

Plaučių infekcinė liga

Jeigu vartojate šį vaistą LOPL gydyti, gali būti didesnė plaučių infekcinės ligos, vadinamos plaučių uždegimu (pneumonija), rizika. Į kokius simptomus reikia atkreipti dėmesį vartojant šį vaistą, žr. 4 skyriuje. **Jeigu pasireiškia kuris nors šių simptomų, apie tai kiek galima greičiau pasakykite gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams astmai gydyti arba bet kurio amžiaus vaikams ir paaugliams LOPL gydyti.

Kiti vaistai ir Relvar Ellipta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jeigu nežinote, kokių medžiagų yra Jūsų vaisto sudėtyje, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Kai kurie vaistai gali keisti šio vaisto poveikį arba gali padidėti tikimybė, kad Jums pasireikš šalutinis poveikis. Tokie vaistai yra:

- vaistai, kurie vadinami beta adrenoreceptorių blokatoriais, pavyzdžiui, metaprololis (vartojamas **padidėjusiam kraujospūdžiui** arba **širdies sutrikimams** gydyti);
- ketokonazolas (vartojamas **grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- ritonaviras ar kobistatas (vartojami **ŽIV infekcijai** gydyti);
- ilgai veikiantys beta₂ adrenerginių receptorių agonistai, pavyzdžiui, salmeterolis.

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Jums vartojant kurio nors iš šių vaistų, gydytojas gali pageidauti atidžiai stebėti Jūsų būklę, nes jie gali stiprinti Relvar Ellipta šalutinį poveikį.

Nėštumas ir žindymas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jeigu esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima, nebent Jūsų gydytojas pasakys, kad galite vartoti šį vaistą.

Nežinoma, ar šio vaisto veiklioji medžiaga išsiskiria į motinos pieną. **Jeigu žindote kūdikį**, tai prieš pradėdama vartoti Relvar Ellipta, **pirmiausiai turite pasitarti su savo gydytoju**. Jeigu žindote kūdikį, šio vaisto vartoti negalima, nebent Jūsų gydytojas pasakys, kad galite vartoti šį vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kad šis vaistas veiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, nesitikima.

Relvar Ellipta sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Relvar Ellipta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Astma

Rekomenduojama dozė astmai gydyti yra vienas įkvėpimas (92 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo) vieną kartą per parą kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

Jeigu sergate sunkia astma, Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti didesnio stiprumo inhaliatorių (184 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo). Šią dozę irgi reikia vartoti vieną kartą per parą kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

LOPL

Rekomenduojama dozė LOPL gydyti yra vienas įkvėpimas (92 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo) vieną kartą per parą kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

Didesnio stiprumo Relvar Ellipta (184 mikrogramai flutikazono furoato ir 22 mikrogramai vilanterolo) netinka LOPL gydyti.

Relvar Ellipta yra skirtas įkvėpti per burną.

Relvar Ellipta vartokite kiekvieną dieną tuo pačiu laiku, nes vaistas yra veiksmingas 24 valandas.

Labai svarbu, kad vartotumėte šį vaistą kiekvieną dieną kaip nurodė Jūsų gydytojas. Tai padės išvengti simptomų dieną ir naktį.

Relvar Ellipta negalima vartoti ūminiam dusulio ar švokštimo priepuoliui palengvinti. Jeigu pasireiškė toks priepuolis, turite vartoti greitai veikiantį inhaliatorių (tokį kaip salbutamolis).

Jeigu dusulys arba švokštimas pasireiškia dažniau nei įprastai arba dažniau nei įprastai vartojate greitai veikiantį inhaliatorių, kreipkitės į savo gydytoją.

Kaip vartoti Relvar Ellipta

Visą informaciją perskaitykite „Veiksmas po veiksmo vartojimo instrukcijoje“, kuri pateikta šio pakuotės lapelio 6 skyriaus pabaigoje.

Relvar Ellipta skirtas įkvėpti per burną. Kokiu nors būdu specialiai paruošti Relvar Ellipta nereikia, net jeigu vaistas bus vartojamas pirmą kartą.

Jeigu simptomai nepalengvėja

Jeigu simptomai (dusulys, švokštimas, kosulys) nepalengvėja ar net pasunkėja arba dažniau nei įprastai vartojate greitai veikiantį inhaliatorių:

kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Relvar Ellipta dozę

Jeigu atsitiktinai pavartojote daugiau Relvar Ellipta nei nurodė Jūsų gydytojas, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui. Jeigu įmanoma, parodykite jiems inhaliatorių, pakuotę arba šį pakuotės lapelį. Galite pastebėti, kad dažniau nei įprastai plaka širdis, pasireiškia drebulys ar galvos skausmas.

Jeigu ilgą laikotarpį vartojate daugiau vaisto nei nurodyta, ypač svarbu, kad kreiptumėtės patarimo į gydytoją ar vaistininką. Tai padaryti reikia dėl to, kad didesnės Relvar Ellipta dozės gali mažinti natūraliai organizme gaminamų steroidinių hormonų kiekį.

Pamiršus pavartoti Relvar Ellipta

Negalima įkvėpti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę. Tik įkvėpkite kitą dozę įprastu laiku.

Jeigu pasireiškia švokštimas ar dusulys arba atsiranda kokių nors kitų astmos priepuolio simptomų, **pavartokite greitai veikiantį inhaliatorių** (pvz., salbutamolio) ir kreipkitės patarimo į gydytoją.

Nenutraukite Relvar Ellipta vartojimo nepasitarę

Vaistą vartokite tol, kol gydytojas rekomenduoja tai daryti. Vaistas bus veiksmingas tol, kol jį vartosite. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol tai padaryti nenurodys gydytojas, net jeigu geriau jaučiatės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Alerginės reakcijos pasireiškia retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų).

Jeigu pavartojus Relvar Ellipta Jums pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų simptomų, **nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**:

- Odos išbėrimas (*dilgėlinė*) arba paraudimas;
- Tinimas (kartais veido arba burnos) (*angioedema*);
- Jeigu prasideda švokštimas, kosulys arba pasidaro sunku kvėpuoti;
- Staiga pasireiškia silpnumas arba svaigulys (tai gali sukelti alpulį arba sąmonės netekimą).

Greitai pasireiškęs kvėpavimo pasunkėjimas

Kvėpavimo pasunkėjimas netrukus po Relvar Ellipta pavartojimo pasireiškia retai.

Jeigu iš karto po vaisto pavartojimo pasunkėja kvėpavimas arba atsiranda švokštimas, **nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

Pneumonija (plaučių infekcinė liga) (dažnas šalutinis poveikis, gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojant Relvar Ellipta pasireiškia kuris nors toliau išvardytas poveikis – tai gali būti plaučių infekcinės ligos simptomai:

- karščiavimas ar drebulys;
- padidėjusi gleivių gamyba, pakitusi jų spalva;
- sustiprėjęs kosulys ar sustiprėję kvėpavimo sunkumai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų:

- galvos skausmas;
- peršalimas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų:

- skausmingos, iškilios dėmės burnoje arba gerklėje, kurios pasireiškia dėl grybelių sukeltos infekcinės ligos (*kandidozės*). Burnos praskalavimas vandeniu iš karto po Relvar Ellipta pavartojimo gali padėti išvengti tokio šalutinio poveikio atsiradimo;
- plaučių uždegimas (*bronchitas*);
- prienosinių ančių ar gerklės infekcinė liga;
- gripas;
- burnos nugarinės dalies ir gerklės skausmas bei dirginimas;
- prienosinių ančių uždegimas;
- nosies niežėjimas, skystos išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas;
- kosulys;
- balso sutrikimai;
- kaulų silpnumas, dėl kurio kaulai gali lūžti;
- pilvo skausmas;
- nugaros skausmas;
- kūno temperatūros padidėjimas (*karščiavimas*);
- sąnarių skausmas;
- raumenų spazmai.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** asmenų:

- neritmiškas širdies plakimas;
- miglotas matymas;
- gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas (hiperglikemija).

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000** asmenų:

- dažnesnis širdies plakimas (*tachikardija*);
- juntamas širdies plakimas (*palpitacijos*);
- drebulys;
- nerimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Relvar Ellipta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės, dėklo ir inhaliatoriaus po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Inhaliatorių laikykite sandariai uždaryto dėklo viduje, kad būtų apsaugotas nuo drėgmės, ir išimkite tik prieš pat pirmąjį kartą pavartojant vaistą. Inhaliatorius yra tinkamas vartoti 6 savaites nuo inhaliatoriaus dėklo atidarymo dienos. Etiketėje tam skirtoje vietoje užrašykite datą, kada reikia išmesti inhaliatorių. Datą reikia užrašyti iš karto, kai inhaliatorius išimamas iš dėklo.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Jeigu laikėte šaldytuve, prieš vartojimą **išimkite ir palaikykite inhaliatorių kambario temperatūroje ne trumpiau kaip vieną valandą**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Relvar Ellipta sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra flutikazonas furoatas ir vilanterolas.
- 92/22 mikrogramų dozė. Kiekvieną kartą įkvėpus, išsiskiria 92 mikrogramų flutikazono furoato ir 22 mikrogramų vilanterolo (trifenatato pavidalu) dozė (dozė, išskiriama per kandiklį).
- 184/22 mikrogramų dozė. Kiekvieną kartą įkvėpus, išsiskiria 184 mikrogramų flutikazono furoato ir 22 mikrogramų vilanterolo (trifenatato pavidalu) dozė (dozė, išskiriama per kandiklį).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje skyrelį „Relvar Ellipta sudėtyje yra laktozės“) ir magnio stearatas.

Relvar Ellipta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Relvar Ellipta yra dozuoti įkvepiamieji milteliai.

Ellipta inhaliatorius yra sudarytas iš šviesiai pilkos spalvos su geltonos spalvos inhaliatoriaus kandiklio dangteliu ir dozės skaitikliu. Inhaliatorius yra supakuotas į folijos laminato dėklą su nuplėšiamu folijos sluoksniu. Dėkle yra sausiklio paketėlis, kuris sumažina drėgmę pakuotėje. Nuplėšus folijos sluoksnį nuo dėklo, sausiklį išmeskite – jo negalima nuryti ar įkvėpti. Nuplėšus folijos sluoksnį, inhaliatorius laikyti dėkle nereikia.

Relvar Ellipta tiekiamas pakuotėmis po 1 inhaliatorių, kuriose yra 14 arba 30 dozių (14 arba 30 dienų atsargos), ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 90 (3 inhaliatoriai po 30) dozių (90 dienų atsargos). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

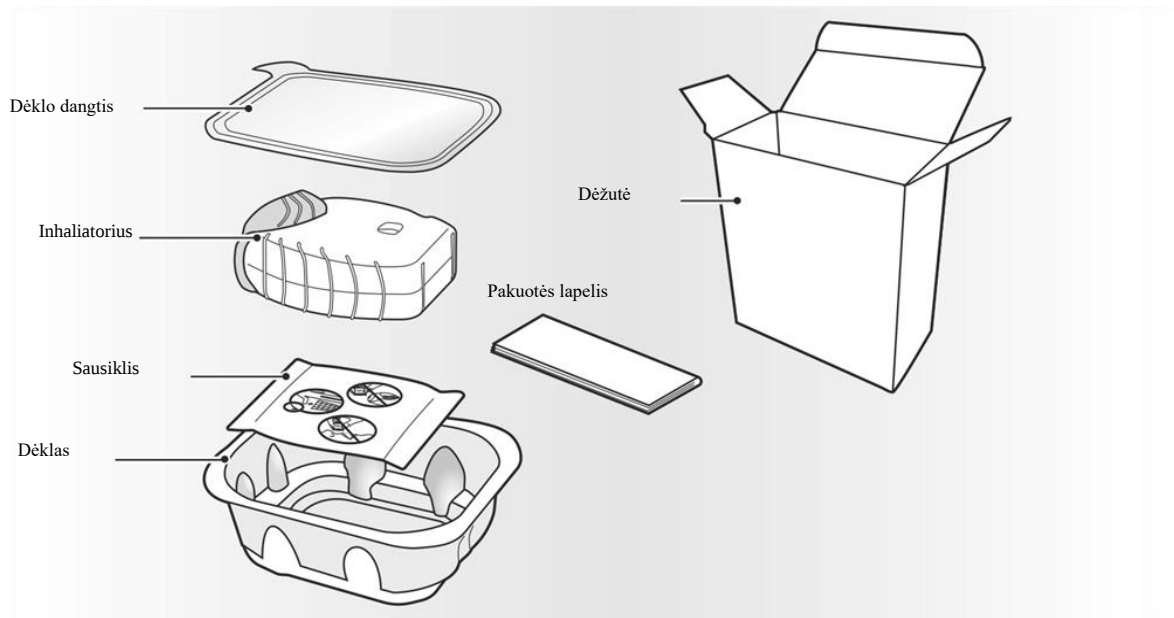
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Veiksmas po veiksmo vartojimo instrukcijos

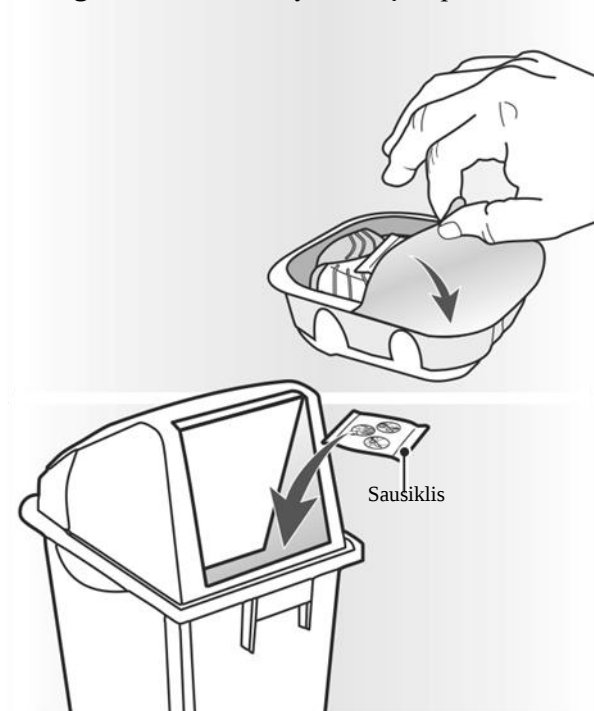
Kas yra Ellipta inhaliatorius?

Pirmą kartą naudojant Relvar Ellipta, Jums nereikia tikrinti, ar jis tinkamai veikia, ir nereikia jo koku nors būdu specialiai ruošti naudojimui. Tik vykdykite veiksmas po veiksmo šias instrukcijas.

Jūsų Relvar Ellipta inhaliatoriaus kartono dėžutėje yra



Inhaliatorius yra supakuotas į dėklą. **Dėklo neatidarykite tol, kol nebūsite pasiruošę pradėti vartoti vaisto.** Kai jau būsite pasiruošę panaudoti Jums paskirtą inhaliatorių, nuplėškite dangtį ir atidarykite dėklą. Dėkle yra **sausiklio** paketėlis, kuris sugeria drėgmę. Šį sausiklio paketėlį išmeskite – jo **negalima** atverti, nuryti arba įkvėpti.



Išimant inhaliatorių iš dėklo, jis turi būti uždarytas. **Inhaliatoriaus negalima atidaryti tol, kol nebūsite pasiruošę įkvėpti vaisto dozės.** Atidarius dėklą, inhaliatoriaus etiketėje tam skirtoje vietoje ties užrašu „Išmesti iki:“ užrašykite išmetimo datą. Inhaliatoriaus išmetimo („Išmesti iki:“) data yra

praėjus 6 savaitėms po inhaliatoriaus dėklo atidarymo dienos. Praėjus šiam laikui, inhaliatoriaus naudoti negalima. Inhaliatoriaus dėklą galima išmesti po jo pirmojo atidarymo.

Jei inhaliatorius laikomas šaldytuve, prieš vartojant vaistą, inhaliatorių bent vieną valandą palaikykite kambario temperatūroje.

Toliau esančios veiksmas po veiksmo instrukcijos 30 dozių Ellipta inhaliatoriui (30 dienų atsargos) taip pat tinka iki 14 dozių Ellipta inhaliatoriui (14 dienų atsargoms).

1. Perskaitykite tai prieš pradėdami vartoti

Jeigu atidarote ir uždarote dangtelį neįkvėpdami vaisto, prarandate vaisto dozę.

Prarasta dozė saugiai uždaroma inhaliatoriaus viduje, bet jos daugiau nebus galima įkvėpti.

Neįmanoma atsitiktinai įkvėpti per daug vaisto arba dvigubą dozę vienu įkvėpimu.

Dozių skaitiklis

Čia parodyta, kiek vaisto dozių liko inhaliatoriuje.

Prieš pradėdant naudoti inhaliatorių, langelyje yra parodyta tiksliai 30 dozių.

Skaičius sumažėja 1, kiekvieną kartą atidarius dangtelį.

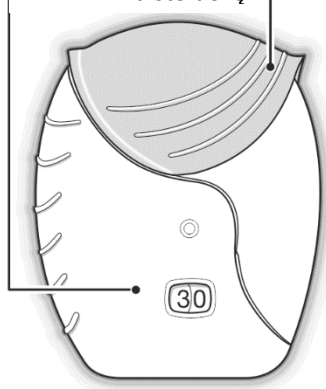
Kai lieka mažiau nei 10 dozių, pusė dozės skaitiklio langelio tampa raudonu.

Suvartojus paskutinę dozę, **pusė dozės skaitiklio langelio būna raudonos spalvos ir matomas skaičius 0.** Tada inhaliatorius yra tuščias.

Tuo metu atidarius dangtelį, ne pusė dozės skaitiklio langelio, bet jis visas tampa visiškai raudonu.

Dangtelis

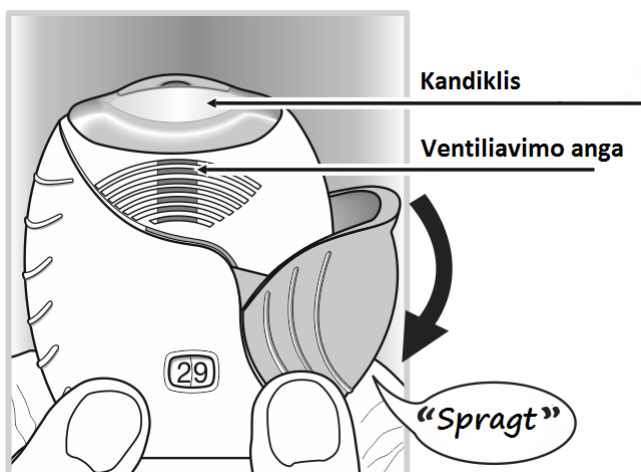
Kiekvieną kartą atidarę, paruošiate vartojimui vieną vaisto dozę



2. Paruoškite dozę

Palaukite ir dangtelį atidarykite tik tada, kai būsite pasiruošę įkvėpti vaisto dozę. Inhaliatoriaus negalima kratyti.

- **Stumkite dangtelį žemyn, kol išgirsite spragtelėjimą („spragt“).**

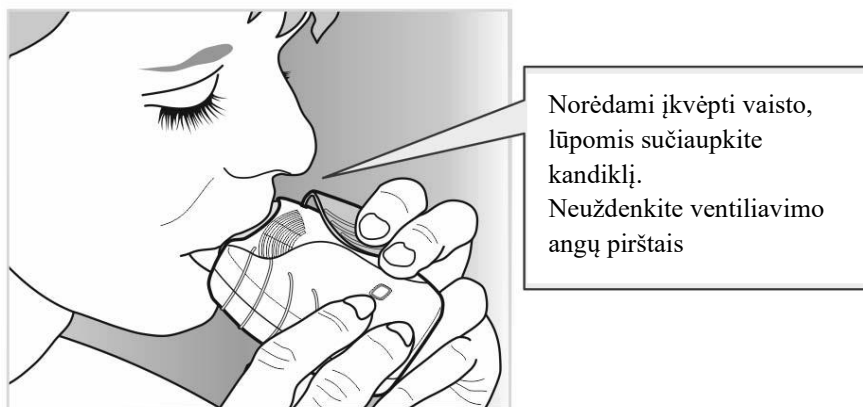


Tada vaistas yra paruoštas įkvėpimui.
Patvirtinimui dozės skaitiklyje skaičius sumažėja **vienetu**.

- **Jeigu dozės skaitiklio skaičius nesumažėja išgirdus spragtelėjimą („spragt“), inhaliatorius neišskirs vaisto.** Pasiėmę inhaliatorių, kreipkitės patarimo į vaistininką.

3. Įkvėpkite vaisto

- **Laikydami inhaliatorių toliau nuo burnos, giliai iškvėpkite (taip, kad nejustumėte diskomforto).**
Nekvėpuokite į inhaliatorių.
- **Kandiklį įkiškite tarp lūpų ir jį tvirtai sučiaupkite lūpomis.**
Neuždenkite pirštais ventiliavimo angų.



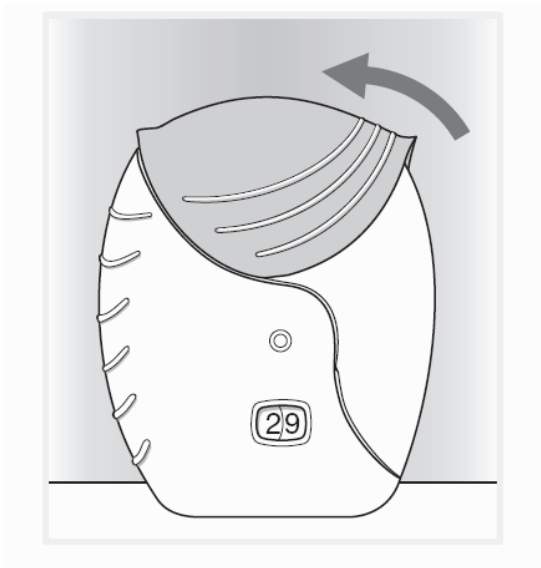
- **Vieną kartą ilgai, tolygiai, giliai įkvėpkite. Kiek įmanoma ilgiau sulaikykite šį įkvėpimą (bent 3-4 sekundes).**
- **Ištraukite inhaliatorių iš burnos.**
- **Lėtai ir atsargiai iškvėpkite.**

Vaistinis preparatas ar jo skonis gali būti nejuntami, net tinkamai naudojant inhaliatorių.

Norėdami išvalyti kandiklį, naudokite **sausą audinį prieš** uždarydami dangtelį.

4. Uždarykite inhaliatorių ir praskalaukite burną

- **Norėdami uždaryti kandiklį, stumkite dangtelį aukštyn tol, kol jis juda.**



- **Po inhaliatoriaus panaudojimo praskalaukite burną vandeniu, bet jo nenurykite.**
Tai sumažins burnos ir gerklės skausmingumą, kaip šalutinio poveikio, atsiradimo tikimybę.