

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipient b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Azzma

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

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

COPD (Mard Kroniku Ostruttiv tal-Pulmuni)

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Azzma

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

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

Adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq

Doża tal-bidu ta' inalazzjoni waħda ta' Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammi darba kuljum għandha tiġi kkunsidrata għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu kortikosteroid ta' doża baxxa sa medja flimkien ma' agonist β_2 li jaħdem fit-tul. Jekk il-pazjenti ma jkunux ikkontrollati adegwament b'Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammi, id-doża tista' tiżdied għal 184/22 mikrogrammi, li jista' jipprovdi titjib addizzjonali fil-kontroll tal-ażżma.

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

Relvar Ellipta 184/22 mikrogrammi għandu jiġi kkunsidrat għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu doża oġġla ta' kortikosteroid li jittieħed man-nifs flimkien ma' agonist β_2 li jaħdem fit-tul.

Il-pazjenti s-soltu jesperjenzaw titjib fil-funzjoni tal-pulmun fi żmien 15-il minuta min-nifs ta' Relvar Ellipta. Madankollu, il-pazjent għandu jkun infurmat li l-użu regolari ta' kuljum huwa meħtieġ biex jinżamm kontroll tas-sintomi tal-ażma u dak l-użu għandu jitkompla anke meta ma jkunx sintomatiku.

Jekk isseħħu sintomi fil-perjodu bejn id-doži, agonist β_2 li jittieħed man-nifs, li jaħdem malajr għandu jintuża għal eżenzjoni immedjata.

Tfal ta' taħt it-12-il sena

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

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

COPD

Adulti minn 18-il sena 'l fuq

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

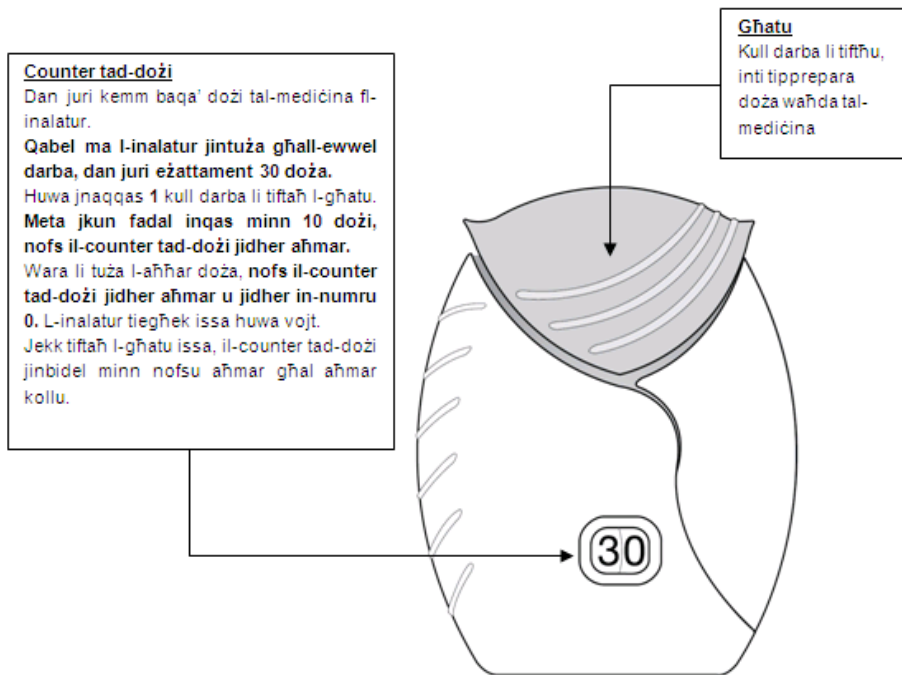
L-istruzzjonijiet pass pass muriġa hawn taht għall-inalatur Ellipta ta' 30 doża japplikaw ukoll għall-inalatur Ellipta ta' 14-il doża.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. Aqra dan qabel tibda

Jekk l-għatu tal-inalatur jinfetaħ u jingħalaq mingħajr ma jingibed il-prodott mediċinali, id-doża tintilef. Id-doża mitlufa tinżamm b'mod sigur fl-inalatur, iżda ma tkunx aktar disponibbli biex tittiehed man-nifs.

Mhuwiex possibbli li b'mod aċċidentali tiehu prodott mediċinali żejjed jew doża doppja f'inalazzjoni waħda.

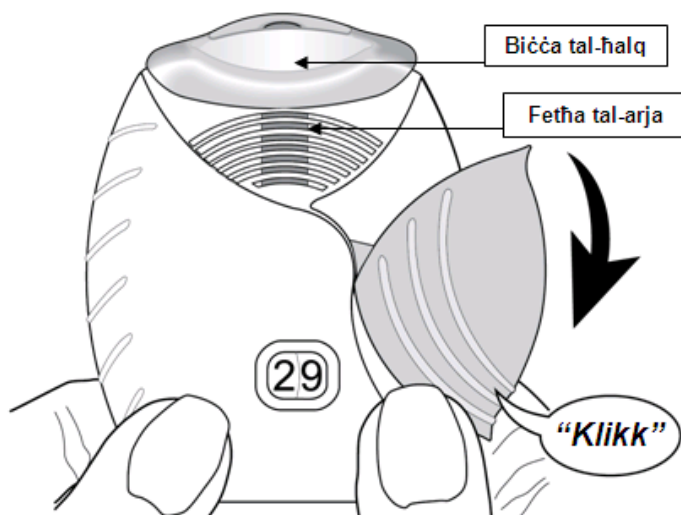


2. Ipprepara doża

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

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

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



3. Kif tiġbed man-nifs il-medicina

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

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

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

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



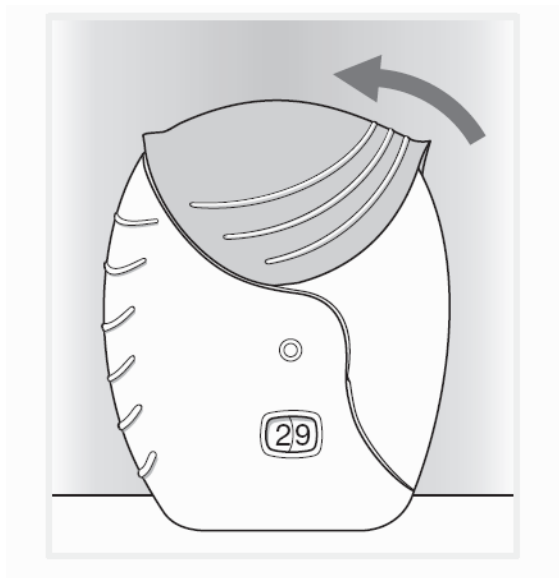
Għandek mnejn ma tkunx tista' tteghem jew thoss il-prodott mediċinali, anki meta tuża l-inalatur sewwa. Il-biċċa tal-ħalq tista' tiġi mnaddfa, billi tintuża tissue niexfa, qabel ma tagħlaq l-għatu.

4. Aghlaq l-inalatur u laħlaħ ħalqek

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

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

Dan inaqqas il-probabbiltà li tiżviluppa mard tal-ħalq jew tal-gerżuma bhala effetti sekondarji.



4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Deterjorament tal-marda

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

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

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

Bronkospazmu paradossali

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

Effetti kardjovaskulari

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Effetti sistemici tal-kortikosteroidi

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

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

Disturb fil-vista

Jista' jiġi rrapportat disturb fil-vista bl-użu sistemiku u topiku ta' kortikosteroidi. Jekk pazjent ikollu sintomi bħal vista mċajpra jew disturbi fil-vista oħrajn, il-pazjent għandu jiġi kkunsidrat li jiġi riferut għand oftalmologu għal valutazzjoni tal-kawżi possibbli li jistgħu jinkludu katarretti, glawkoma jew mard rari bħal

korjoretinopatija seruża ċentrali (CSCR, central serous chorioretinopathy) li ġew irrappurtati wara l-użu ta' kortikosterjodi sistemici u topici.

Iperglicemija

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

Pulmonite f'pazjenti b'COPD

Kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-pulmonite, inkluż pulmonite li wasslet għal rikoveru l-isptar, f'pazjenti b'COPD li kienu qegħdin jirċievu kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs. Hemm xi evidenza ta' żieda fir-riskju ta' pulmonite b'żieda fid-doża ta' steroidi iżda din ma ntweritx b'mod konklussiv fl-istudji kollha.

M'hemmx evidenza klinika konklussiva għal differenzi bejn klassi u oħra fid-daqs tar-riskju tal-pulmonite fost il-prodotti kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs.

It-tobba għandhom jibqgħu vigili għall-iżvilupp possibbli ta' pulmonite f'pazjenti li jkollhom COPD billi l-karatteristiċi klinici ta' dawn l-infezzjonijiet għandhom elementi komuni mas-sintomi ta' taħrix tal-COPD.

Il-fatturi ta' riskju għal pulmonite f'pazjenti b'COPD jinkludu t-tipjip, età avvanzata, indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) baxx u COPD severa.

Pulmonite f'pazjenti bl-ażżma

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

Eċċipjenti

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

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

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

Interazzjoni ma' imblokkaturi beta

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

Interazzjoni ma' inibituri ta' CYP3A4

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

Hija rakkomandata l-kawtela meta dawn jingħataw fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP 3A4 (eż. ketoconazole, ritonavir, prodotti li fihom cobicistat) billi hemm potenzjal sistemiku akbar kemm għal

fluticasone furoate kif ukoll għal vilanterol. L-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju ma jkunx ikbar mir-riskju miżjud tal-effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici, li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici. Sar studju b'dożi ripetuti dwar l-interazzjoni tal-medicini fuq CYP3A4 f'individwi b'saħħithom bil-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol (184/22 mikrogrammi) u l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole (400 mg). L-għoti flimkien żied l-AUC₍₀₋₂₄₎ u s-C_{max} medji ta' fluticasone furoate b'36% u 33%, rispettivament. Iż-żieda fl-esponiment għal fluticasone furoate kienet assoċjata ma' tnaqqis ta' 27% fil-medja peżata ta' cortisol fis-serum fuq perjodu ta' 0-24 siegħa. L-għoti flimkien żied l-AUC_(0-t) u s-C_{max} medji ta' vilanterol b'65% u 22%, rispettivament. Iż-żieda fl-esponiment għal vilanterol ma kinitx assoċjata ma' żieda fl-effetti sistemici relatati mal-agonisti beta₂ fuq ir-rata tal-qalb, il-potassju fid-demem jew l-intervall QTcF.

Interazzjoni ma' inibituri tal-glikoproteina P

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

Prodotti mediċinali simpatomimetici

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Tqala

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Pulmonite (ara s-sezzjoni 4.4)

F'analizi integrata taż-żewġ studji ripetuti ta' sena b' COPD moderat sa sever (skrinjar wara l-bronkodilatur imbassar medju FEV_1 ta' 45%, devjazzjoni standard (SD) 13%) b'tahrix fis-sena ta' qabel ($n = 3255$), in-numru ta' episodji ta' pulmonite għal kull 1000 pazjent sena kien 97.9 b' FF/VI 184/22 mikrogrammi, 85.7 fl-FF/VI 92/22 mikrogrammi u 42.3 fil-grupp VI 22- mikrogrammi. Għal pulmonite severa, l-għadd korrespondenti ta' episodji għal kull 1000 sena ta' pazjenti kienu 33.6, 35.5 u 7.6 rispettivament, filwaqt li għal pulmonite severa, l-episodji korrespondenti għal kull 1000 pazjent snin kienu 35.1 għal FF/VI 184/22 mikrogrammi, 42.9 b' FF/VI 92/22 mikrogrammi, 12.1 b' VI 22 mikrogrammi. Finalment, il-każijiet aġġustati għall-espożizzjoni ta' pulmonite fatali kienu 8.8 għal FF/VI 184/22- mikrogrammi meta mqabbla ma' 1.5 għal FF/VI 92/22 mikrogrammi u 0 għal VI 22 mikrogrammi.

Fi studju kkontrollat bi placebo (SUMMIT) f'individwi b' COPD moderata (skrinjar wara l-bronkodilatur percentwali medju FEV_1 ta' 60%, SD 6%), u bi storja ta', jew b'riskju akbar ta' mard kardjovaskulari, l-inċidenza tal-pulmonite ma' FF/VI, FF, VI u placebo kienet: avvenimenti avversi (6%, 5%, 4%, 5%); avvenimenti avversi serji (3%, 4%, 3%, 3%); imwiet aġġudikati waqt il-kura minhabba l-pulmonite (0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.2%); ir-rati aġġustati għall-esponiment (għal kull 1000 sena ta' kura) kienu: avvenimenti avversi (39.5, 42.4, 27.7, 38.4); avvenimenti avversi serji (22.4, 25.1, 16.4, 22.2); imwiet aġġudikati waqt il-kura minhabba l-pulmonite (1.8, 1.5, 0.9, 1.4) rispettivament.

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

****Ksur**

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

Għall-istudju SUMMIT, l-inċidenza tal-avvenimenti kollha ta' ksur ma' FF/VI, FF, VI u placebo kienu 2% f'kull fergħa; ksur assoċjat b' mod komuni mal-użu tal-ICS kien inqas minn 1% f'kull fergħa. Ir-rati aġġustati għall-esponiment (għal kull 1000 sena ta' kura) għall-avvenimenti kollha ta' ksur kienu 13.6, 12.8, 13.2, 11.5 rispettivament; ksur assoċjat b' mod komuni mal-użu tal-ICS kien 3.4, 3.9, 2.4, 2.1 rispettivament. F'analizi integrata ta' 11-il studju dwar l-ażma (7,034 pazjent), l-inċidenza tal-ksur kienet ta' <1%, u ġeneralment kienet assoċjata ma' trawma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi u sinjali

Doża eċċessiva ta' fluticasone furoate/vilanterol tista' tipproduċi sinjali u sintomi minhabba l-ażżjonijiet tal-komponenti individwali, inklużi dawk li jidhru b' doża eċċessiva ta' agonisti β_2 oħra u konsistenti mal-effetti magħrufa tal-kategorija ta' kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs (ara sezzjoni 4.4).

Kura

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fluticasone furoate u vilanterol jirrappreżentaw żewġ kategoriji ta' medikazzjonijiet (kortikosteroid sintetiku u agonist li jaħdem fit-tul tar-riċetturi β_2).

Effetti farmakodinamiċi

Fluticasone furoate

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

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate huwa agonist adrenergiku selettiv, li jaħdem fit-tul, ta' β_2 (LABA).

L-effetti farmakoloġici tal-mediċini agonisti tal-adrenoriċetturi β_2 sustanzi attivi, inkluż vilanterol trifenate, huma tal-anqas parzjalment attribwibbli lill-istimulazzjoni tal-adenylate cyclase goċ-ċelloli, l-enzima li tikkatalizza l-konverżjoni ta' adenosine triphosphate (ATP) fi 3',5'-adenosine monophosphate ċikliku (AMP ċikliku). Iż-żieda fil-livelli ta' AMP ċikliku tikkawża r-rilassament tal-muskoli lixx tal-bronki u l-inibizzjoni tar-rilaxx ta' medjaturi ta' sensittività eċċessiva immedjata miċ-ċelloli, speċjalment miċ-ċelloli mast.

Iseħħu interazzjonijiet molekulari bejn il-kortikosteroidi u l-LABAs, fejn l-isteroidi jattivaw il-gene tar-riċetturi β_2 , u b'hekk iżidu n-numru tar-riċetturi u s-sensittività u l-LABAs iħejju r-riċettur tal-glukokortikoidi għal attivazzjoni dipendenti fuq l-isteroidi u jżidu t-traslokazzjoni nukleari taċ-ċelloli. Dawn l-interazzjonijiet sinergistiċi huma riflessi f'żieda fl-attività antiinfjammatorja, li giet murija *in vitro* u *in vivo* f'firxa ta' ċelloli infjammatorji rilevanti għall-patofizjoloġija kemm tal-ażżma kif ukoll tal-COPD. F'ċelloli mononukleari tad-demem periferali minn individwi b' COPD, deher effett anti-infjammatorju akbar fil-preżenza tal-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol imqabbel ma' fluticasone furoate waħdu f'konċentrazzjonijiet miksuba f'dożi kliniċi. L-effett anti-infjammatorju mtejjeb tal-komponent LABA kien simili għal dak miksub f'kombinazzjonijiet ICS/LABA oħrajn.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ażżma

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

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

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

*FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol

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

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

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

Studji kontra l-kombinazzjonijiet ta' salmeterol/fluticasone propionate

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

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

Monoterapija bi fluticasone furoate

Studju double-blind, randomizzat, ta' 24 gimgha, ikkontrollat bil-plaċebo (FFA112059) evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' FF 92 mikrogramma darba kuljum [n= 114] u FP 250 mikrogramma darbtejn kuljum [n=114] kontra plaċebo [n=115] f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti. Il-pazjenti kollha riedu jkunu hađu doża stabbli ta' ICS għal mill-anqas 4 gimghat qabel l-ewwel viżta (viżta ta' skrining) u ma kienx permess l-użu ta' LABAs fi żmien 4 gimghat mill-ewwel viżta. L-endpoint primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-FEV₁ minimu tal-viżta klinika (qabel il-bronkodilatur u qabel id-doża) fit-tmiem tal-perjodu ta' kura. Il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvataġġ matul il-perjodu ta' kura ta' 24 gimgha kienet endpoint sekondarju potenzjat. Fl-24 gimgha, FF 92 u FP żiedu l-FEV₁ minimu b'146 mL (95% CI 36, 257 mL, p=0.009) u 145 mL (95% CI 33, 257 mL, p=0.011) rispettivament meta mqabbel mal-plaċebo. FF u FP it-tnejn żiedu l-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvataġġ b'14.8% (95% CI 6.9, 22.7, p<0.001) u 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, p<0.001) rispettivament kontra l-plaċebo.

Studju ta' esponiment għall-allergeni

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

Studju tal-effetti bronkoprotettivi u tal-assi HPA

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

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

Mard Kroniku Ostruttiv tal-Pulmuni

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

Studji ta' sitt xhur

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

Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom storja ta' tipjip ta' mill-anqas 10 snin ta' pakketti; proporzjon FEV_1/FVC wara salbutamol ta' anqas minn jew daqs 0.70; FEV_1 wara salbutamol ta' anqas minn jew daqs

70% imbassar u jkollhom punteġġ ta' dispneja modifikat tal-Kunsill tar-Riċerka Medika (mMRC) ta' ≥ 2 (skala 0-4) fl-iskrinjar. Fl-iskrinjar, il-FEV₁ medju qabel il-bronkodilatur kien ta' 42.6% u 43.6% imbassar, u r-riversibbiltà medja kienet ta' 15.9% u 12.0% fl-istudji HZC112206 u HZC112207, rispettivament. L-endpoints ko-primarji fiż-żewġ studji kienu l-FEV₁ medju peżat minn żero sa 4 sigħat wara d-doża f' Jum 168 u l-bidla mil-linja bażi fil-FEV₁ minimu qabel id-doża f' Jum 169.

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

Studji ta' 12-il xahar

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

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

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

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

F'analizi integrata ta' HZC102970 u HZC102871 f'Gimgha 52, deher titjib fil-FEV₁ minimu medju aġġustat (42 mL 95% CI: 19, 64mL, p<0.001) meta l-kombinazzjoni fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogrammi tqabblet kontra vilanterol 22 mikrogramma. L-effett bronkodilatur għal 24 siegħa ta' fluticasone furoate/vilanterol inżamm mill-ewwel doża matul perjodu shih ta' kura ta' sena mingħajr l-ebda evidenza ta' telf fl-effikaċja (l-ebda takifilassi).

B'mod ġenerali, fiż-żewġ studji kombinati, 2009 (62%) pazjenti kellhom storja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari fl-iskrinjar. L-inċidenza ta' storja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari kienet simili bejn il-gruppi ta' kura, bil-pazjenti fis-sottogrupp tal-istorja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari jbatu l-aktar minn pressjoni għolja (46%), segwita mill-iperkolesterolemija (29%) u d-dijabete mellitus (12%). Effetti simili fit-tnaqqis ta' tahrix moderat u sever kienu osservati f'dan is-sottogrupp meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali. F'pazjenti bi storja/fatturi ta' riskju kardjovaskulari, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogrammi rriżulta f'rata annwali konsiderevolment aktar baxxa ta' tahrix moderat/sever tal-COPD meta mqabbel ma' vilanterol (rati annwali medji aġġustati ta' 0.83 u 1.18 rispettivament, tnaqqis ta' 30% (95% CI 16, 42%, p<0.001)). Deher ukoll titjib fil-FEV₁ minimu medju aġġustat (44 mL 95% CI: 15, 73mL, (p=0.003) f'dan is-sottogrupp f'Gimgha 52 meta l-kombinazzjoni fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogrammi tqabblet kontra vilanterol 22 mikrogramma.

Studji > durata ta' sena

SUMMIT kien studju b'aktar minn ċentru wiehed, double-blind, randomizzat li jevalwa l-effett ta' fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mikrogramma fuq is-sopravivenza meta mqabbel ma' placebo f'16,485

individwu. L-endpoint primarju kien il-mortalità minn kull kawża u endpoint sekondarju kien kompost ta' avvenimenti kardjovaskulari (mewt kardjovaskulari waqt il-kura, infart mijokardjali, puplesija, anġina instabbli, jew attakk tranżitorju iskemiku).

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

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

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

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

Studji kontra l-kombinazzjonijiet ta' salmeterol/fluticasone propionate

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

Popolazzjoni pedjatrika

Azzma

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

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

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

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

Wara li tlesta l-istudju HZA107116, ġie identifikat tħassib dwar it-tweġġ tal-istudju f'zewġ siti tal-istudju, li jinvolvi total ta' 4 pazjenti randomised (FF/VI 46/22 mikrogramma n= 1, FF 46 mikrogramma n = 3). Saret analiżi supplimentari post-hoc, li eskludiet dawn l-4 pazjenti.

Ir-riżultati ta' din l-analiżi (Tabella 3) huma konsistenti ma' daww ta' l-analiżi definita minn qabel.

Tabella 3: Riżultati ta' endpoints primarji u sekondarji potenzjati (analiżi supplimentari post-hoc).

Ġimgħat 1 to 12	Fluticasone furoate/Vilanterol* n=335	Fluticasone furoate* n=332
Endpoint primarju		
Bidla mil-Linja Bażi f'AM PEF (L/min)		
LS Bidla Medja (SE)	12.1 (1.86)	8.6 (1.87)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	3.5 (-1.7, 8.7), p=0.188	
Endpoint sekondarju potenzjat		
Bidla mil-Linja Bażi fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa mingħajr Salvataġġ		
LS Bidla Medja (SE)	27.1 (1.75)	26.0 (1.76)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	1.1 (-3.8, 6.0), p=0.659	

*Il-pazjenti kienu qed jirċievu FF/VI 46/22 mikrogrammi OD vs FF 46 mikrogrammi OD

OD = Darba Kuljum, LS = l-inqas kwadri, SE = żball standard, CI = intervall ta' kunfidenza, n = numru ta' partecipanti fl-analiżi (ITT kollha: 337 għal FF/VI u 336 għal FF)

Mard Kroniku Ostruttiv tal-Pulmuni

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

Wara għoti fil-vini, kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol jigu distribwiti estensivament b'volumi medji ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' 661 L u 165 L, rispettivament.

Kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol għandhom assoċjazzjoni baxxa maċ-ċelloli ħomor tad-dem. It-twaħħil mal-proteini tal-plażma in vitro, ta' fluticasone furoate u vilanterol fil-plażma umana kien għoli,

b' medja ta' >99.6% u 93.9%, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis fil-livell ta' twahhil mal-proteini tal-plażma *in vitro* f'individwi b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

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

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

Indeboliment tal-kliwi

Studju kliniku tal-farmakologija ta' fluticasone furoate/vilanterol wera li indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-krejinina ta' <30 mL/min) ma wassalx ghal esponiment konsiderevolment oghla ghal fluticasone furoate jew vilanterol jew ghal effetti sistemici aktar qawwija tal-kortikosteroidi jew tal-agonisti beta₂ meta mqabbel ma' persuni b'sahhithom.

M'hemmx bzonn ta' aggstament fid-doza ghal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

L-effetti ta' emodjalisi ma gewx studjati.

Indeboliment tal-fwied

Wara ghoti ripetut ta' fluticasone furoate/vilanterol ghal 7 ijiem, kien hemm zieda fl-esponiment sistemiku ghal fluticasone furoate (sa tliet darbiet aktar kif imkejje mill-AUC₍₀₋₂₄₎) f'individwi b'indeboliment tal-fwied (Child-Pugh A, B jew C) meta mqabbel ma' individwi b'sahhithom. Iz-zieda fl-esponiment sistemiku ghal fluticasone furoate f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B; fluticasone furoate/vilanterol 184/22 mikrogrammi) kienet assoċjata ma' tnaqqis medju ta' 34% fil-cortisol fis-serum meta mqabbel ma' individwi b'sahhithom. L-esponiment sistemiku ghal fluticasone furoate normalizzat ghad-doza kien simili f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (Child-Pugh B jew C).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali ohra

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

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

Sess tal-persuna, piż u BMI

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

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

M'hemmx bzonn ta' aggstament fid-doza abbażi tas-sess, il-piż jew il-BMI.

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

L-effetti farmakoloġiċi u tossikoloġiċi li dehru bi fluticasone furoate jew vilanterol fi studji li ma kinux kliniċi kienu daww tipikament assoċjati mal-kortikosteroidi jew l-agonisti β_2 . L-għoti ta' fluticasone furoate flimkien ma' vilanterol ma rriżulta fl-ebda tossiċità ġdida sinifikanti.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Fluticasone furoate

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

Vilanterol trifenate

Fi studji dwar it-tossiċità ġenetika, vilanterol (bħala α -phenylcinnamate) u l-aċidu trifetilacetiku ma kinux ġenotossiki, li jindika li vilanterol (bħala trifenate) ma jirrappreżentax periklu ġenotossiku għall-bniedem.

B' mod konsistenti mas-sejbiet għal agonisti β_2 oħra, fi studji tal-inalazzjoni tul il-ħajja, vilanterol trifenate kkawża effetti proliferattivi fl-apparat riproduttiv tal-firien u l-ġrieden nisa u fil-glandola pitwarja tal-firien. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-inċidenza ta' tumuri fil-firien u l-ġrieden b' esponimenti 1.2 jew 30 darba aktar, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-bażi tal-AUC.

Tossiċità għar-riproduzzjoni u l-iżvilupp

Fluticasone furoate

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

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

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate ma kienx teratoġeniku fil-firien. Fi studji tal-inalazzjoni fil-fniek, vilanterol trifenate kkawża effetti simili għal daww li dehru b' agonisti β_2 oħra (palat mixquq, kpiepel tal-ghajnejn miftuħin, fużjoni sternebrali u liwja/rotazzjoni hażina tad-dirghajn u r-riġlejn). Meta ngħata taħt il-ġilda, ma kienx hemm effetti b' esponimenti 84 darba aktar minn daww bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-bażi tal-AUC.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L- Irlanda
D24 YK11

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Novembru 2013

Data ta' l-aħħar tiġdid: 26 ta' Lulju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Azzma

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Azzma

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

Adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq

Doża tal-bidu ta' inalazzjoni wahda ta' Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammi darba kuljum għandha tiġi kkunsidrata għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu kortikosteroid ta' doża

baxxa sa medja flimkien ma' agonist β_2 li jaħdem fit-tul. Jekk il-pazjenti ma jkunux ikkontrollati adegwament b'Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammi, id-doża tista' tiżdied għal 184/22 mikrogrammi, li jista' jipprovdli titjib addizzjonali fil-kontroll tal-ażżma.

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

Relvar Ellipta 184/22 mikrogrammi għandu jiġi kkunsidrat għal persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq li jkunu jeħtieġu doża oġhla ta' kortikosteroid li jittieħed man-nifs flimkien ma' agonist β_2 li jaħdem fit-tul.

Il-pazjenti s-soltu jesperjenzaw titjib fil-funzjoni tal-pulmun fi żmien 15-il minuta min-nifs ta' Relvar Ellipta. Madankollu, il-pazjent għandu jkun infurmat li l-użu regolari ta' kuljum huwa meħtieġ biex jinżamm kontroll tas-sintomi tal-ażma u dak l-użu għandu jitkompla anke meta ma jkunx sintomatiku.

Jekk isseħħu sintomi fil-perjodu bejn id-doži, agonist β_2 li jittieħed man-nifs, li jaħdem malajr għandu jintuża għal eżenzjoni immedjata.

Id-doża massima rakkomandata hi Relvar Ellipta 184/22 mikrogrammi darba kuljum.

Tfal ta' taħt it-12-il sena

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

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

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

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

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

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

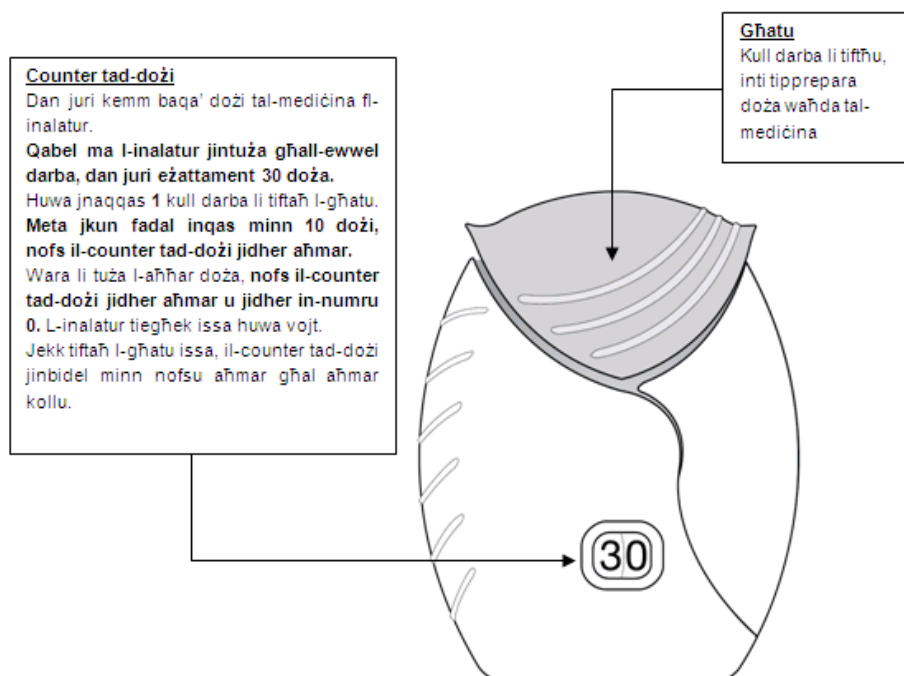
Meta l-inalatur jinħareġ mit-trej tiegħu, huwa jkun fil-pożizzjoni 'magħluq'. Id-data "Armi sa" għandha tinkiteb fuq it-tikketta tal-inalatur fl-ispazju pprovdut. Id-data "Armi sa" hija 6 ġimgħat mid-data tal-ftuħ tat-trej. Wara din id-data, l-inalatur ma għandux jintuża aktar. It-trej jista' jintrema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

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

Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. Aqra dan qabel tibda

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

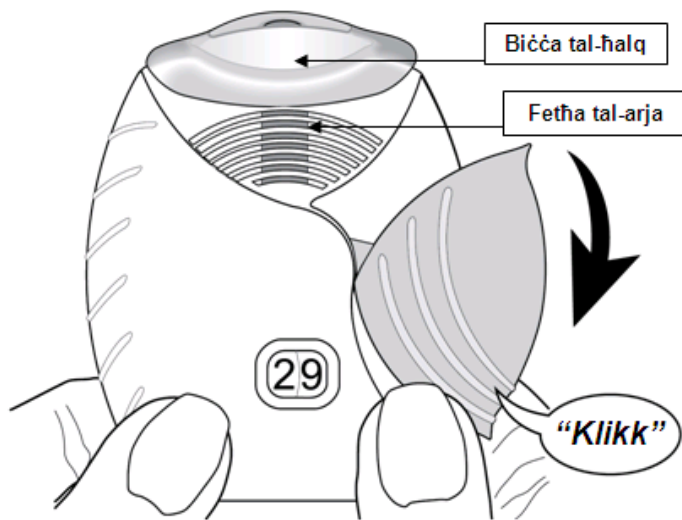


2. Ipprepara doża

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

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

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



3. Kif tiġbed man-nifs il-medicina

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

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

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

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



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

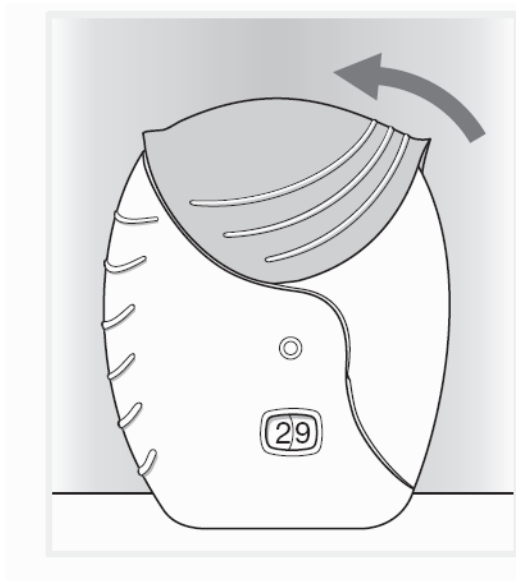
Il-biċċa tal-ħalq tista' tiġi mnaddfa, billi tintuża tissue niexfa, qabel ma tagħlaq l-għatu.

4. Aghlaq l-inalatur u laħlaħ ħalqek

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

Lahlah halqek bl-ilma wara li tuża l-inalatur.

Dan inaqqas il-probabbiltà li tiżviluppa mard tal-halq jew tal-gerżuma bhala effetti sekondarji.



4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Deterjorament tal-marda

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

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

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

Bronkospazmu paradossali

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

Effetti kardjovaskulari

Jistgħu jidhru effetti kardjovaskulari, bħal aritmiji tal-qalb, eż. takikardija sopraventrikolari u extrasistoli, bi prodotti mediċinali simpatomimetici fosthom Relvar Ellipta. Fi studju kkontrollat bi placebo f'individwi b'COPD moderata, bi storja ta', jew b'riskju akbar ta' mard kardjovaskulari, ma kienx hemm żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu fluticasone furoate/vilanterol meta mqabbel ma' placebo. Madankollu, fluticasone furoate/vilanterol għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li

jkollhom mard kardjovaskulari sever jew anormalitajiet fir-ritmu tal-qalb, tirotossikożi, ipokalmija mhux ikkoreġuta jew pazjenti predisposti għal livelli baxxi ta' potassju fis-serum.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Effetti sistemici tal-kortikosteroidi

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

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

Disturb fil-vista

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

Iperglicemija

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

Pulmonite f'pazjenti b'COPD

Ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' pulmonite, inkluż pulmonite li wasslet għal rikoveru l-isptar, f'pazjenti b'COPD li kienu qegħdin jirċievu kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs. Hemm xi evidenza ta' żieda fir-riskju ta' pulmonite b'żieda fid-doża ta' steroidi iżda din ma ntwerietx b'mod konklussiv fl-istudji kollha.

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

It-tobba għandhom jibqgħu vigili għall-iżvilupp possibbli ta' pulmonite f'pazjenti li jkollhom COPD billi l-karatteristiċi kliniċi ta' dawn l-infezzjonijiet għandhom elementi komuni mas-sintomi ta' taħrix tas-COPD.

Il-fatturi ta' riskju għal pulmonite f'pazjenti b'COPD jinkludu t-tipjip, età avvanzata, indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) baxx u COPD severa.

Pulmonite f'pazjenti bl-ażżma

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

Eċċipjenti

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

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

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

Interazzjoni ma' imblokkaturi beta

L-imblokkaturi adrenerġiċi β_2 jistgħu jdgħajfu jew jantagonizzaw l-effett tal-agonisti adrenerġiċi β_2 . L-użu fl-istess hin ta' imblokkaturi adrenerġiċi β_2 kemm selettivi kif ukoll mhux selettivi għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx hemm raġunijiet konvinċenti għall-użu tagħhom.

Interazzjoni ma' inibituri ta' CYP3A4

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

Hija rakkomandata l-kawtela meta dawn jingħataw fl-istess hin ma' inibituri qawwi ta' CYP 3A4 (eż. ketoconazole, ritonavir, prodotti li fihom cobicistat) billi hemm potenzjal sistemiku akbar kemm għal fluticasone furoate kif ukoll għal vilanterol. L-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju ma jkunx ikbar mir-riskju miżjud tal-effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici, li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sekondarji mhux mixtieqa tal-kortikosteroidi sistemici. Sar studju b'dożi ripetuti dwar l-interazzjoni tal-mediċini fuq CYP3A4 f'individwi b'saħħithom bil-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol (184/22 mikrogrammi) u l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole (400 mg). L-għoti flimkien żied l-AUC₍₀₋₂₄₎ u s-C_{max} medji ta' fluticasone furoate b'36% u 33%, rispettivament. Iż-żieda fl-esponiment għal fluticasone furoate kienet assoċjata ma' tnaqqis ta' 27% fil-medja peżata ta' cortisol fis-serum fuq perjodu ta' 0-24 siegħa. L-għoti flimkien żied l-AUC_(0-t) u s-C_{max} medji ta' vilanterol b'65% u 22%, rispettivament. Iż-żieda fl-esponiment għal vilanterol ma kinitx assoċjata ma' żieda fl-effetti sistemici relatati mal-agonisti β_2 fuq ir-rata tal-qalb, il-potassju fid-demm jew l-intervall QTcF.

Interazzjoni ma' inibituri tal-glikoproteina P

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

Prodotti mediċinali simpatomimetici

L-għoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali simpatomimetici oħra (waħedhom jew bħala parti minn terapija kombinata) jista' jqawwi r-reazzjonijiet avversi ta' fluticasone furoate/vilanterol. Relvar Ellipta m'għandux jintuża flimkien ma' agonisti adrenerġiċi β_2 oħra li jaħdmu fit-tul jew prodotti mediċinali li fihom agonisti adrenerġiċi β_2 li jaħdmu fit-tul.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Tqala

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Pulmonite (ara s-sezzjoni 4.4)

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

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

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

****Ksur**

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

Għall-istudju SUMMIT, l-inċidenza tal-avvenimenti kollha ta' ksur ma' FF/VI, FF, VI u placebo kienu 2% f'kull fergħa; ksur assoċjat b'mod komuni mal-użu tal-ICS kien inqas minn 1% f'kull fergħa. Ir-rati aġġustati għall-esponiment (għal kull 1000 sena ta' kura) għall-avvenimenti kollha ta' ksur kienu 13.6, 12.8, 13.2, 11.5 rispettivament; ksur assoċjat b'mod komuni mal-użu tal-ICS kien 3.4, 3.9, 2.4, 2.1 rispettivament. F'analizi integrata ta' 11-il studju dwar l-ażma (7,034 pazjent), l-inċidenza tal-ksur kienet ta' <1%, u ġeneralment kienet assoċjata ma' trawma.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi u sinjali

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

Kura

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fluticasone furoate u vilanterol jirrappreżentaw żewġ kategoriji ta' medikazzjonijiet (kortikosteroidi sintetiku u agonist li jaħdem fit-tul tar-riċetturi β_2).

Effetti farmakodinamiċi

Fluticasone furoate

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

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate huwa agonist adrenergiku selettiv, li jaħdem fit-tul, ta' β_2 (LABA).

L-effetti farmakoloġiċi tal-mediċini agonisti tal-adrenoriċetturi β_2 sustanzi attivi, inkluż vilanterol trifenate, huma tal-anqas parzjalment attribwibbli lill-istimulazzjoni tal-adenylate cyclase goċ-ċelloli, l-enzima li tikkatalizza l-konverżjoni ta' adenosine triphosphate (ATP) fi 3',5'-adenosine monophosphate ċikliku (AMP ċikliku). Iż-żieda fil-livelli ta' AMP ċikliku tikkawża r-rilassament tal-muskoli lixx tal-bronki u l-inibizzjoni tar-rilaxx ta' medjaturi ta' sensittività eċċessiva immedjata miċ-ċelloli, speċjalment miċ-ċelloli mast.

Isehhu interazzjonijiet molekulari bejn il-kortikosteroidi u l-LABAs, fejn l-isteroidi jattivaw il-gene tar-riċetturi β_2 , u b'hekk iżidu n-numru tar-riċetturi u s-sensittività u l-LABAs ihejju r-riċettur tal-glukokortikoidi għal attivazzjoni dipendenti fuq l-isteroidi u jżidu t-traslokazzjoni nukleari taċ-ċelloli. Dawn l-interazzjonijiet sinergistiċi huma riflessi f'żieda fl-attività antiinfjammatorja, li giet murija *in vitro* u *in vivo* f'firxa ta' ċelloli infjammatorji rilevanti għall-patofizjoloġija kemm tal-ażżma kif ukoll tal-COPD. F'ċelloli mononukleari tad-demem periferali minn individwi b'COPD, deher effett anti-infjammatorju akbar fil-preżenza tal-kombinazzjoni ta' fluticasone furoate/vilanterol imqabbel ma' fluticasone furoate waħdu f'konċentrazzjonijiet miksuba f'dożi kliniċi. L-effett anti-infjammatorju mtejjeb tal-komponent LABA kien simili għal dak miksub f'kombinazzjonijiet ICS/LABA oħrajn.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ażżma

Tliet studji double-blind, randomizzati, ta' fażi III (HZA106827, HZA106829 u HZA106837) ta' tul differenti evalwaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti. Il-pazjenti kollha kienu qeghdin jużaw ICS (Kortikosteroid li jittiehed man-nifs) bi jew minghajr LABA għal mill-anqas 12-il ġimgħa qabel l-ewwel viżta. Fl-istudju HZA106837 il-pazjenti kollha kellhom tahrix wiehed li kien jehtieg kura b'kortikosteroidi orali fis-sena ta' qabel l-ewwel viżta. L-istudju HZA106827 dam għaddej 12-il ġimgħa u evalwa l-effikaċja ta' Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammi [n=201] u FF (fluticasone furoate) 92 mikrogramma [n=205]) meta mqabbel ma' placebo [n=203], kollha mogħtija darba kuljum. L-istudju HZA106829 dam għaddej 24 ġimgħa u evalwa l-effikaċja ta' Relvar Ellipta 184/22 mikrogrammi [n=197] u FF 184 mikrogramma [n=194]), it-tnejn mogħtija darba kuljum meta mqabbel ma' fluticasone propionate (FP) 500 mikrogramma darbtejn kuljum [n=195].

Fl-istudju HZA106827/HZA106829 l-endpoints ko-primarji tal-effikaċja kienu l-bidla mil-linja bażi fl-inqas livell tal- FEV_1 fil-viżta klinika (qabel il-bronkodilatur u qabel id-doża) fit-tmiem tal-perjodu ta' kura fil-pazjenti kollha u l- FEV_1 serjali medju peżat fuq perjodu ta' 0-24 siegħa wara d-doża, ikkalkulata f'subsett ta' pazjenti fit-tmiem tal-perjodu ta' kura. Il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvatagġ matul il-kura kienet endpoint sekondarju potenzjat. Ir-riżultati għall-endpoints primarji u l-endpoints sekondarji prinċipali f'dawn l-istudji huma deskritti f'Tabella 1.

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

Studju Nru.	HZA106829		HZA106827	
Doża tal-kura ta' FF/VI* (mikrogrammi)	FF/VI 184/22 Darba Kuljum vs FF 184 Darba Kuljum	FF/VI 184/22 Darba Kuljum vs FP 500 Darbtejn Kuljum	FF/VI 92/22 Darba Kuljum vs FF 92 Darba Kuljum	FF/V1 92/22 Darba Kuljum vs placebo Darba Kuljum
Bidla mil-Linja bażi fl-Inqas livell tal-FEV_1 Last Observation Carried Forward (LOCF)				
Differenza bejn il-kuri	193 mL	210 mL	36 mL	172 mL
Valur p	p<0.001	p<0.001	p=0.405	p<0.001
(95% CI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
FEV_1 Serjali Medju Peżat fuq perjodu ta' 0-24 siegħa wara d-doża				
Differenza bejn il-kuri	136 mL	206 mL	116 mL	302 mL
Valur p	p=0.048	p=0.003	p=0.06	p<0.001
(95% CI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Bidla mil-Linja bażi fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa Hielsa minn Salvatagġ				
Differenza bejn il-kuri	11.7%	6.3%	10.6%	19.3%
Valur p	p<0.001	p=0.067	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(4.9, 18.4)	(-0.4, 13.1)	(4.3, 16.8)	(13.0, 25.6)
Bidla mil-Linja bażi fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa Minghajr Sintomi				
Differenza bejn il-kuri	8.4%	4.9%	12.1%	18.0%
Valur p	p=0.010	p=0.137	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(2.0, 14.8)	(-1.6, 11.3)	(6.2, 18.1)	(12.0, 23.9)
Bidla mil-Linja bażi fil-Fluss Massimu ta' Nifs 'il Barra Filghodu				
Differenza bejn il-kuri	33.5 L/min	32.9 L/min	14.6 L/min	33.3 L/min
Valur p	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.3, 41.7)	(24.8, 41.1)	(7.9, 21.3)	(26.5, 40.0)
Bidla mil-Linja bażi fil-Fluss Massimu ta' Nifs 'il Barra Waranofsinar				
Differenza bejn il-kuri	30.7 L/min	26.2 L/min	12.3 L/min	28.2 L/min
Valur p	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.5, 38.9)	(18.0, 34.3)	(5.8, 18.8)	(21.7, 34.8)

*FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol

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

ewwel taħrix sever tal-ażżma. Taħrix sever tal-ażżma kien definit bħala deterjorament tal-ażżma li kien jeħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemiċi għal mill-anqas 3 ijiem jew dhul tal-pazjent l-isptar jew viżta fid-dipartiment tal-emergenza minhabba azzma li kienet teħtieġ kortikosteroidi sistemiċi. Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fl-inqas livell tal-FEV₁ kienet ukoll evalwata bħala endpoint sekondarju.

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

Studji kontra l-kombinazzjonijiet ta' salmeterol/fluticasone propionate

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

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

Monoterapija bi fluticasone furoate

Studju double-blind, randomizzat, ta' 24 gimgha, ikkontrollat bil-plaċebo (FFA112059) evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' FF 92 mikrogramma darba kuljum [n= 114] u FP 250 mikrogramma darbtejn kuljum [n=114] kontra plaċebo [n=115] f'pazjenti adulti u adolexxenti li kellhom azzma persistenti. Il-pazjenti kollha riedu jkunu hađu doża stabbli ta' ICS għal mill-anqas 4 gimghat qabel l-ewwel viżta (viżta ta' skrining) u ma kienx permess l-użu ta' LABAs fi żmien 4 gimghat mill-ewwel viżta. L-endpoint primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-FEV₁ minimu tal-viżta klinika (qabel il-bronkodilatur u qabel id-doża) fit-tmien tal-perjodu ta' kura. Il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvataġġ matul il-perjodu ta' kura ta' 24 gimgha kienet endpoint sekondarju potenzjat. Fl-24 gimgha, FF 92 u FP žiedu l-FEV₁ minimu b'146 mL (95% CI 36, 257 mL, p=0.009) u 145 mL (95% CI 33, 257 mL, p=0.011) rispettivament meta mqabbel mal-plaċebo. FF u FP it-tnejn žiedu l-perċentwal ta' perjodi ta' 24 siegħa hielsa minn salvataġġ b'14.8% (95% CI 6.9, 22.7, p<0.001) u 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, p<0.001) rispettivament kontra l-plaċebo.

Studju ta' esponiment għall-allergeni

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

Studju tal-effetti bronkoprotettivi u tal-assi HPA

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Azzma

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

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

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

L-endpoint primarju kien bidla mil-linja bażi, medja fuq il-ġimghat 1 sa 12 tal-perjodu ta' trattament, fil-fluss espiratorju massimu ta' filgħodu (PEF) ta' qabel id-doża (jiġifieri, trough), miġbur kuljum permezz ta' djarju elettroniku tal-pazjent (differenza bejn il-kombinazzjoni FF/VI u FF). Bidla mil-linja bażi fil-perċentwali ta' perjodi ta' 24 siegħa mingħajr salvataġġ fuq ġimgha 1 sa 12 tal-perjodu ta' trattament kienet endpoint sekondarju potenzjat għall-popolazzjoni ta' 5-11-il sena. Ma kien hemm l-ebda differenzi fl-

effikaċja bejn FF/VI 46/22 mikrogramma u FF 46 mikrogramma (Tabella 2). L-ebda tħassib ġdid dwar is-sikurezza ma ġew identifikati matul dan l-istudju.

Wara li tlesta l-istudju HZA107116, ġie identifikat tħassib dwar it-tweġġ tal-istudju f'zewġ siti tal-istudju, li jinvolvi total ta' 4 pazjenti randomised (FF/VI 46/22 mikrogramma n= 1, FF 46 mikrogramma n = 3). Saret analiżi supplimentari post-hoc, li eskludiet dawn l-4 pazjenti.

Ir-riżultati ta' din l-analiżi (Tabella 2) huma konsistenti ma' dawk ta' l-analiżi definita minn qabel.

Tabella 2: Riżultati ta' endpoints primarji u sekondarji potenzjati (analiżi supplimentari post-hoc).

Ġimghat 1 to 12	Fluticasone furoate/Vilanterol* n=335	Fluticasone furoate* n=332
Endpoint primarju		
Bidla mil-Linja Bażi f'AM PEF (L/min)		
LS Bidla Medja (SE)	12.1 (1.86)	8.6 (1.87)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	3.5 (-1.7, 8.7), p=0.188	
Endpoint sekondarju potenzjat		
Bidla mil-Linja Bażi fil-Perċentwal ta' Perjodi ta' 24 siegħa mingħajr Salvatagġ		
LS Bidla Medja (SE)	27.1 (1.75)	26.0 (1.76)
Differenza fit-trattament (FF/VI vs FF) (95% CI), p-valur	1.1 (-3.8, 6.0), p=0.659	

*Il-pazjenti kienu qed jirċievu FF/VI 46/22 mikrogrammi OD vs FF 46 mikrogrammi OD

OD = Darba Kuljum, LS = l-inqas kwadri, SE = żball standard, CI = intervall ta' kunfidenza, n = numru ta' parteċipanti fl-analiżi (ITT kollha: 337 għal FF/VI u 336 għal FF)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

Wara għoti fil-vini, kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol jigu distribwiti estensivament b'volumi medji ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' 661 L u 165 L, rispettivament.

Kemm fluticasone furoate kif ukoll vilanterol għandhom assoċjazzjoni baxxa maċ-ċelloli ħomor tad-dem. It-twaħħil mal-proteini tal-plażma in vitro, ta' fluticasone furoate u vilanterol fil-plażma umana kien għoli, b'medja ta' >99.6% u 93.9%, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis fil-livell ta' twaħħil mal-proteini tal-plażma in vitro f'individwi b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-adolesxenti (12-il sena jew aktar), ma hemm l-ebda modifika rakkomandata fid-doża. Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol ġew studjati f' pazjenti ta' bejn 5 u 11-il sena, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija (ara sezzjoni 4.2). Il-farmakokinetika, s-sigurtà u l-effikaċja ta' fluticasone furoate/vilanterol fit-tfal ta' taħt il-5 snin ma ġewx determinati.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

L-effetti ta' emodjalisi ma ġewx studjati.

Indeboliment tal-fwied

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

meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom. L-esponiment sistemiku għal fluticasone furoate normalizzat għad-doża kien simili f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (Child-Pugh B jew C).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

Sess tal-persuna, piż u BMI

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

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

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

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

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

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Fluticasone furoate

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

Vilanterol trifenate

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

B'mod konsistenti mas-sejbiet għal agonisti beta₂ oħra, fi studji tal-inalazzjoni tul il-ħajja, vilanterol trifenate kkawża effetti proliferattivi fl-apparat riproduttiv tal-firien u l-ġrieden nisa u fil-glandola

pitwatarja tal-firien. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-inċidenza ta' tumuri fil-firien u l-ġrieden b'esponimenti 1.2 jew 30 darba aktar, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem, fuq il-bażi tal-AUC.

Tossiċità għar-riproduzzjoni u l-iżvilupp

Fluticasone furoate

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

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

Vilanterol trifenate

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L- Irlanda
D24 YK11

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Novembru 2013
Data ta' l-aħħar tiġdid: 26 ta' Lulju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u aġġornamenti sussegwenti jiġu ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETTI TA' B'WIEHED U PAKKETTI MULTIPLI BISS)

92/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tibla id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

L- Irlanda

D24 YK11

Logo ta' GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

relvar Ellipta 92:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

92/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
D24 YK11
Logo ta' GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/13/886/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

relvar ellipta 92:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

184/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel.

14-il doża

30 doża

Inalatur 1 ta' 14-il doża

Inalatur 1 ta' 30 doża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM

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

Għal biex jingħbed man-nifs,.

Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

L-Irlanda

D24 YK11

Logo ta' GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

relvar ellipta 184:22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-BUNDLE (BIL-KAXXA BLU – PAKKETT MULTIPLU)

184/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel.

Pakkett multiplu: 90 (3 inalaturi ta' 30) doża

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM

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

Għal biex jingibed man-nifs.

Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda
D24 YK11
Logo ta' GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/13/886/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

relvar ellipta 184:22

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

92/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

fluticasone furoate /vilanterol

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: lactose monohydrate u magnesium stearate.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel

30 doża

Inalatur 1 ta' 30 doża.

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

DARBA KULJUM

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

Għal biex jingibed man-nifs.

Thawwadx.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

L-Irlanda

D24 YK11

Logo ta' GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/13/886/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

relvar ellipta 92:22

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

184/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

L-Irlanda

D24 YK11

Logo ta' GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/13/886/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

relvar ellipta 184:22

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAT-TREJ 92/22 mikrogrammi
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Relvar Ellipta 92/22 mcg trab li jittiehed man-nifs
fluticasone furoate /vilanterol

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

GSK Logo
GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

14-il doża
30 doża

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAT-TREJ
184/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Relvar Ellipta 184/22 mcg trab li jittiehed man-nifs
fluticasone furoate/vilanterol

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

GSK Logo
GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

14-il doża
30 doża

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-INALATUR 92/22 mikrogrammi
1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA Relvar Ellipta 92a/22mcg trab li jittiehed man-nifs fluticasone furoate/vilanterol Għal biex jingibed man-nifs
2. METODU TA' AMMINISTRAZZJONI
3. DATA TA' SKADENZA JIS Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimgħat Armi sa:
4. NUMRU TAL-LOTT Lott
5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI 14-il doża 30 doża
6. OHRAJN

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

TIKKETTA TAL-INALATUR

184/22 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Relvar Ellipta 184/22 mcg trab li jittiehed man-nifs

fluticasone furoate/vilanterol

Għal biex jingibed man-nifs

2. METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb waqt l-użu: 6 ġimgħat

Armi sa:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

14-il doża

30 doża

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

fluticasone furoate/vilanterol

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Relvar Ellipta u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tużax Relvar Ellipta

- jekk inti **allergiku** għal fluticasone furoate, vilanterol jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk taħseb li dan t'hawn fuq japplika għalik, **tużax Relvar Ellipta** qabel ma tivverifika mat-tabib tiegħek.

Twissijiet u Prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Relvar Ellipta:

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

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

Meta tkun qed tuża Relvar Ellipta

Diffikultajiet immedjati biex tiehu n-nifs

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

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

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

Infezzjoni fil-pulmun

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Relvar Ellipta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra. Jekk m'intix ċert / a x'fiha l-mediċina tiegħek kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

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

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

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

Tqala u Treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Relvar Ellipta fih il-lactose

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

3. Kif għandek tuża Relvar Ellipta

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

Ażżma

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

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

COPD

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

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

Relvar Ellipta huwa għall-inalazzjoni orali

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

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

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

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

Kif tuża Relvar Ellipta

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

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

Jekk is-sintomi tiegħek ma jitjibux

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

ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Jekk tuża Relvar Ellipta aktar milli suppost

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

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

Jekk tinsa tuża Relvar Ellipta

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

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

Tiqafx tuża Relvar Ellipta minghajr parir

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Reazzjonijiet allergici

Reazzjonijiet allergici huma rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn 1,000).

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

- raxx tal-gilda (*horriqija*) jew hmura
- nefha, xi kultant tal-wicċ jew tal-halq (*angjoedema*)
- issir tharhar hafna, tisghol jew ikollok diffikulta' biex tiehu n-nifs
- thossok dgħajef/dgħajfa f'daqqa jew stordut/a (u dan jista' jwassal għal kollass jew li tintilef minn sensik)

Diffikultajiet immedjati biex tiehu n-nifs

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

Jekk it-tehid tan-nifs jew it-tharhir tieghek imorru għall-agħar immedjatament wara li tuża din il-medicina, **tkompli tużaha u fittex għajnuna medika** immedjatament.

Pulmonite (infezzjoni fil-pulmun) (effett sekondarju komuni, jista' jaffettwa sa persuna 1 minn 10)

Ghid lit-tabib tieghek jekk ikollok xi wahda minn dawn waqt li tkun qed tiehu Relvar Ellipta – dawn jistghu jkunu sintomi ta' infezzjoni fil-pulmun:

- deni jew bard
- zieda fil-produzzjoni ta' mukus, tibdil fil-kulur tal-mukus
- zieda fis-soghla jew diffikultajiet akbar biex tiehu n-nifs

Effetti sekondarji ohra:

Effetti sekondarji komuni hafna

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

- uġiġh ta' ras
- rih komuni

Effetti sekondarji komuni

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

- ferita, irqajja' mqabbza fil-halq jew fil-gerżuma kkawzati minn infezzjoni fungali (*kandidjasi*). Li tlahlah halqek bl-ilma immedjatament wara li tuża Relvar Ellipta jista' jgħin biex twaqqaf dan l-effett sekondarju milli jiżviluppa
- infjammazzjoni fil-pulmuni (*bronkite*)
- infezzjoni fis-sinusijiet tal-imnieher jew fil-gerżuma
- influwenza
- uġiġh u irritazzjoni fuq wara tal-halq u fil-gerżuma
- infjammazzjoni fis-sinusijiet
- imnieher jieklok, inixxi jew imblukkat
- sogħla
- disturbi fil-lehen
- dgħufija tal-ghadam, li twassal għal ksur
- uġiġh fl-istonku
- uġiġh fid-dahar
- temperatura għolja (*deni*)
- uġiġh fil-gogi
- spażmi fil-muskoli

Effetti sekondarji mhux komuni

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

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

Effetti sekondarji rari

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Relvar Ellipta

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

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

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

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

Jekk jinħażen fi frigġ, **halli l-inalatur jiġi lura għat-temperatura tal-kamra għal mill-anqas siegħa** qabel l-użu.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Relvar Ellipta

- Is-sustanzi attivi huma fluticasone furoate u vilanterol.
- Għad-doża ta' 92 / 22mcg: kull inalazzjoni waħdanija tipprovdi doża mogħtija (id-doża li toħroġ mill-biċċa tal-ħalq) ta' 92 mikrogramma ta' fluticasone furoate u 22 micrograms ta' vilanterol (bħala trifenate).
- Għad-doża 184/22mcg: kull inalazzjoni waħda tipprovdi doża mogħtija (id-doża li toħroġ mill-biċċa tal-ħalq) ta' 184 mikrogrammi ta' fluticasone furoate u 22 mikrogrammi ta' vilanterol (bħala trifenate).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate (Ara taqsima 2 taht 'Relvar Ellipta fih il-lactose') u magnesium stearate.

Kif jidher Relvar Ellipta u l-kontenut tal-pakkett

Relvar Ellipta huwa trab li jittiehed man-nifs, lest minn qabel.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L- Irlanda
D24 YK11

Manifattur:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

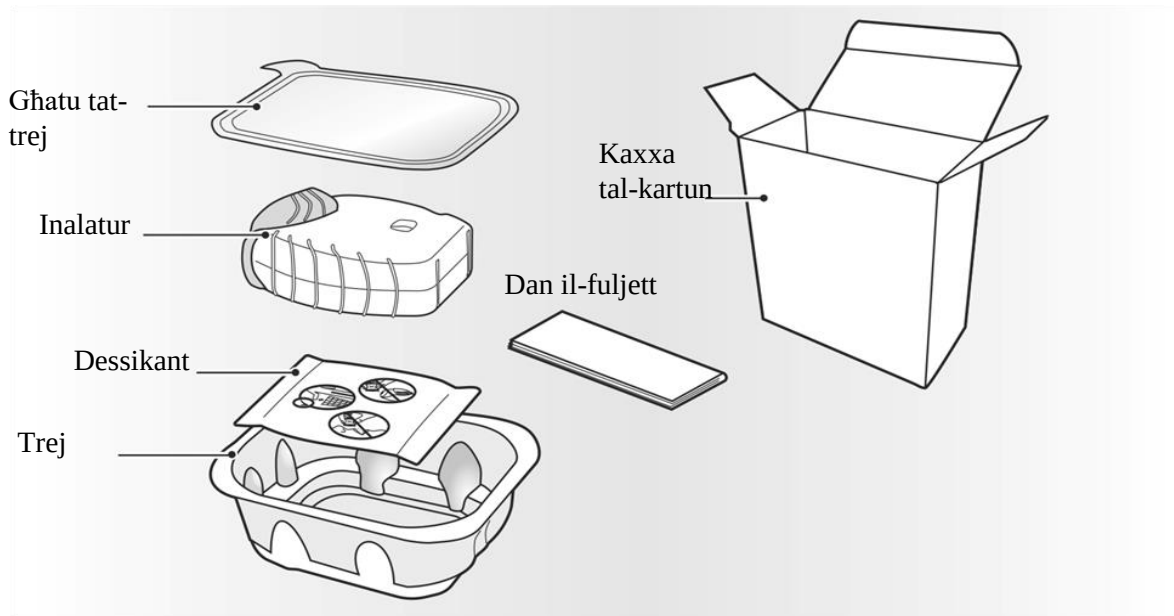
Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Struzzjonijiet pass pass għall-użu

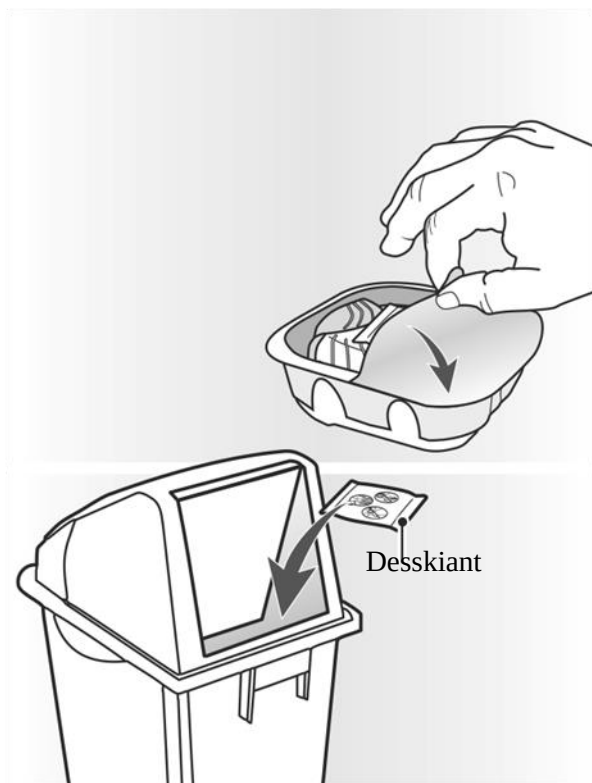
X'inhum l-inalatur ta' Ellipta?

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

Il-kartuna tal-inalatur Relvar Ellipta tiegħek fiha



L-inalatur huwa ppakkjat fi trej. **Tiftaħ it-trej sakemm tkun lest biex tibda tuża l-mediċina tiegħek.** Meta tkun lest biex tuża l-inalatur tiegħek, qaxxar l-għatu biex tiftaħ it-trej. It-trej fih qartas ta' dessikanti, biex tnaqqas l-umdità. Armi dan il-qartas tad-dessikant – tifthux, tiklux jew tiehdu man-nifs.



Meta tnehh l-inalatur mit-trej, dan ikun fil-pożizzjoni "magħluqa". **Tiftaħx l-inalatur sakemm tkun lest biex tiehu d-doża tal-mediċina man-nifs.** Meta tiftaħ it-trej, iktib id-data "Armi minn" fuq it-tikketta tal-inalatur fl-ispazju pprovdut. Id-data "Armi minn" hija ta' 6 ġimgħat mid-data li tkun fethet it-trej. Wara din id-data l-inalatur m'għandux jibqa' jintuża. It-trej jista' jintrema wara l-ewwel ftuħ.

Jekk inħażen fi frigġ, ħalli l-inalatur jerga' lura għat-temperatura tal-kamra għal mill-inqas siegħa qabel l-użu.

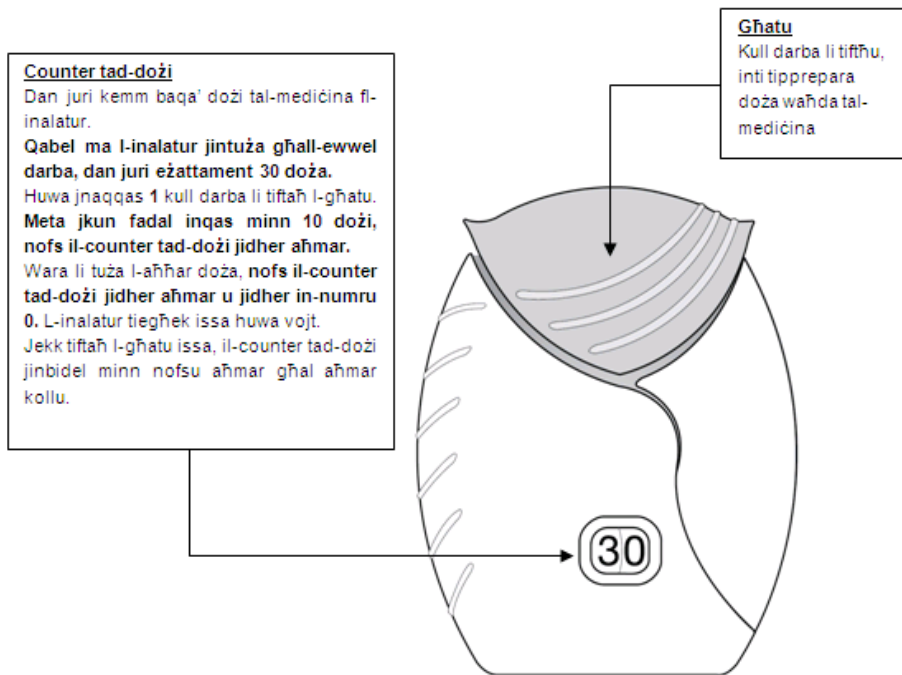
L-istruzzjonijiet pass pass murija hawn taħt għall-inalatur Ellipta ta' 30 doża (provvista ta' 30 ġurnata) japplikaw ukoll għad-doża Ellipta inalatur ta' 14-il doża (provvista ta' 14-il ġurnata).

1. Aqra dan qabel tibda

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

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

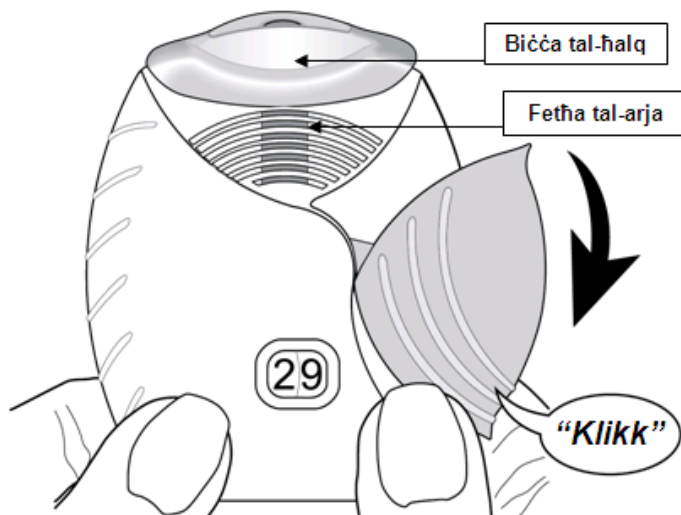
Mhuwiex possibbli li b'mod aċċidentali tiehu mediċina żejda jew doża doppja f'inalazzjoni wahda.



2. Ipprepara doża

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

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



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

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

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

3. Iġbed il-mediċina

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

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



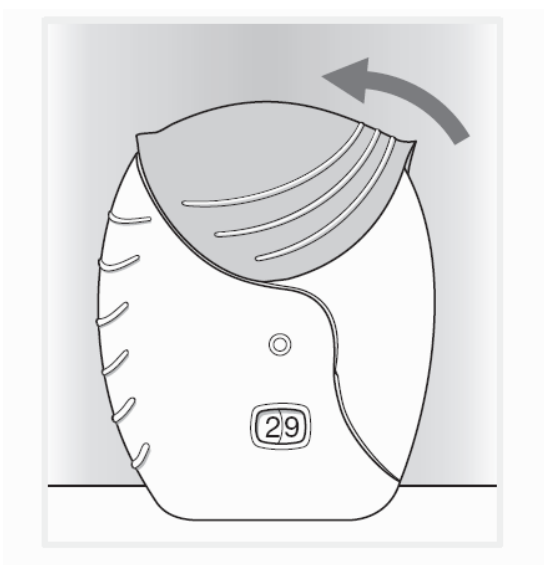
- **Hu nifs twil u sod fil-fond 'il ġewwa. Żomm dan in-nifs kemm tista' (ghallinqas 3-4 sekondi).**
- **Nehhi l-inalatur minn halqek.**
- **Hu nifs 'il barra bil-mod u b'gentilezza.**

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

4. Aghlaq l-inalatur u lahlah halqek jekk possibbli

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

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



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