

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revinty Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

92 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifújt adagonként (szájfeltétből kiáramló adagonként). Ez 100 mikrogramm flutikazon-furoát és 25 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) a készülékben levő adagnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok:

Kb. 25 mg laktóz (monohidrát formájában) kifújt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.
(Inhalációs por).

Fehér por világosszürke színű inhalátorban, sárga szájfeltét fedővel és adagszámlálóval.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Asztma

A Revinty Ellipta az asztma rendszeres kezelésére javallott felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, ha kombinált gyógyszerkészítmény (hosszú hatású béta₂-agonista és inhalációs szteroid) alkalmazására van szükség:

- a beteg nem megfelelően kontrollált inhalációs szteroiddal és szükség szerint adagolt inhalációs rövid hatású béta₂-agonistával,
- inhalációs kortikoszteroiddal és hosszú hatású béta₂-agonistával már megfelelően kontrollált betegek.

COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)

A Revinty Ellipta a COPD tüneti kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a FEV₁ az elvárt normálérték <70%-a (bronchodilatátor alkalmazása után), valamint a kórtörténetben exacerbációk szerepelnek a rendszeres bronchodilatátor-terápia ellenére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Asztma

Felnőttek, valamint 12 éves és idősebb serdülők

Egy belégzés a Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammból naponta egyszer.

A betegek általában a Revinty Ellipta belégzését követő 15 percen belül a légzésfunkció javulását tapasztalják.

Azonban tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy rendszeres napi használat szükséges az asztma tüneteinek kontrollálásához, és a gyógyszer tünetmentesség esetén is használni kell.

Ha két adag alkalmazási időpontja között tünetek lépnek fel, akkor azonnali tünetenyhítésre inhalációs, rövid hatású béta₂-agonistát kell használni.

A Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősséget, mint kezdőadag alkalmazását kell mérlegelni olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik alacsony vagy közepes dózisu inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatástartamú béta₂-agonista kombinációs kezelést igényelnek. Ha az asztma nem kontrollálható megfelelően a Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősségével, a dózis 184/22 mikrogrammra növelhető, amely az asztma kontrolljának további javulását eredményezheti.

A betegeket rendszeresen egy egészségügyi szakembernek kell ellenőriznie annak érdekében, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol dózis optimális maradjon, és azon csak orvosi utasításra változtassanak. A dózist arra a legalacsonyabb szintre kell beállítani, amelyenél fenntartható a tünetek hatékony kontrollja.

A Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammos hatáserősségének alkalmazását kell mérlegelni olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik nagyobb inhalációs kortikoszteroid dózist igényelnek hosszú hatástartamú béta₂-agonistával kombinációban.

Az asztmás betegeknél a betegségük súlyosságának megfelelő adag flutikazon-furoátot (FF) tartalmazó Revinty Ellipta hatáserősséget kell alkalmazni. A gyógyszert rendelő orvosnak tudatában kell lennie annak, hogy asztmás betegeknél a naponta egyszer adott 100 mikrogramm flutikazon-furoát (FF) kb. azonos hatást eredményez, mint a naponta kétszer adott 250 mikrogramm flutikazon-propionát (FP), míg a naponta egyszer adott 200 mikrogramm FF kb. azonos hatást fejt ki, mint a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP.

12 év alatti gyermekek

A Revinty Ellipta biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében asztma javallatban még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

COPD

18 éves és idősebb felnőttek

Egy belégzés a Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammból naponta egyszer.

A Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammos hatáserőssége nem javallott COPD-ben. A 184/22 mikrogrammos kiserelésnek nincs további előnye a 92/22 mikrogrammos hatáserősséghez képest, és fennáll a pneumonia, továbbá a szisztémás kortikoszteroidokkal kapcsolatos mellékhatások potenciálisan fokozott kockázata (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A betegek általában a Revinty Ellipta belégzését követő 16-17 percen belül tapasztalják a légzésfunkció javulását.

Gyermekek és serdülők

A Revinty Ellipta-nak gyermekeknél COPD javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Speciális betegpopulációk

Idős (65 év feletti) betegek

Ebben a populációban a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Ebben a populációban a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok a szisztémás flutikazon-furoát expozíció (mind a C_{max} , mind az AUC) emelkedését mutatták (lásd 5.2 pont).

Óvatosság szükséges a májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás során, akiknél magasabb a kortikoszteroidokkal kapcsolatos szisztémás mellékhatások kockázata.

Közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodás esetén a legnagyobb dózis 92/22 mikrogramm (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Revinty Ellipta csak inhalációra alkalmazható.

A gyógyszert minden nap a nap azonos időszakában kell alkalmazni.

A végső döntést az esti vagy reggeli alkalmazásról a kezelőorvosnak kell meghoznia.

Ha egy dózis kimaradt, a soron következő dózist a következő napon, a szokásos időpontban kell alkalmazni.

Ha a gyógyszert hűtőszekrényben tárolják, az alkalmazás előtt legalább egy órán át kell hagyni, hogy szobahőmérsékletre melegedjen.

Az inhalátor első alkalommal történő alkalmazása esetén nem szükséges a megfelelő működés ellenőrzése, vagy hogy bármilyen különleges módon történő alkalmazásra kelljen előkészíteni. A lépésről lépésre megadott alkalmazási utasítást kell követni.

Az Ellipta inhalátor egy tálcába van csomagolva, amely egy nedvszívó tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentésére. A nedvszívó tasakot ki kell dobni, és nem szabad kinyitni, tartalmát megenni vagy belelegezni.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissa ki a tálcát mindaddig, amíg nem áll készen az a gyógyszeradag belégzésére.

A tálcából való kivételét követően az inhalátor „zárt” állásban lesz. A „Megsemmisítés dátumát” fel kell írni az inhalátor címkéjén lévő területre. A „Megsemmisítés dátuma” a tálca felnyitásától számított 6 hét. Ezután az időpont után az inhalátor nem használható tovább. A tálca az első felnyitást követően eldobható.

A gyógyszer belégzését követően a betegeknek vízzel, lenyelés nélkül ki kell öblíteniük a szájukat.

Az alábbiakban olvasható, 30 adagos Ellipta inhalátorra (30 napra elegendő adag) vonatkozó lépésről lépésre megadott használati útmutató érvényes a 14 adagos Ellipta inhalátorra is (14 napra elegendő adag).

Használati útmutató

1. Olvassa el ezt az útmutatót a gyógyszer alkalmazása előtt

Ha az inhalátor fedele kinyílik és bezárul a gyógyszer belégzése nélkül, akkor az az adag elveszett. Az elveszett adag biztonságban az inhalátorban marad, de a továbbiakban már nem lesz belelegezhető.

Nem lehetséges a nagyobb adagok véletlenszerű alkalmazása vagy kétszeres adag egyszerre történő belégzése.

Adagszámláló

Mutatja, hogy mennyi gyógyszeradag maradt az inhalátorban.

Az inhalátor első használata előtt pontosan 30 adagot mutat.

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, a számláló 1-gyel kevesebbet mutat.

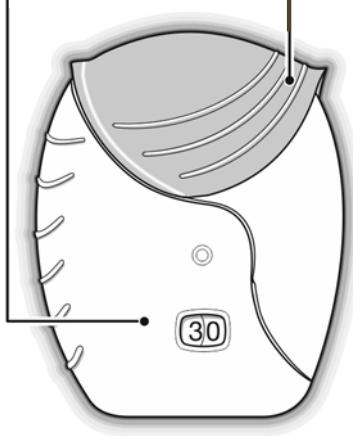
Amikor 10-nél kevesebb adag marad, az adagszámláló fele piros lesz.

Miután Ön felhasználta az utolsó adagot, **a dózisszámláló fele piros lesz, és a „0” szám jelenik meg a kijelzőn.** Az inhalátor ekkor üres.

Ha Ön ezután felnyitja a fedelet, az adagszámláló félig pirosról teljesen pirosra változik.

Fedél

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, előkészíti a gyógyszer egy adagját.



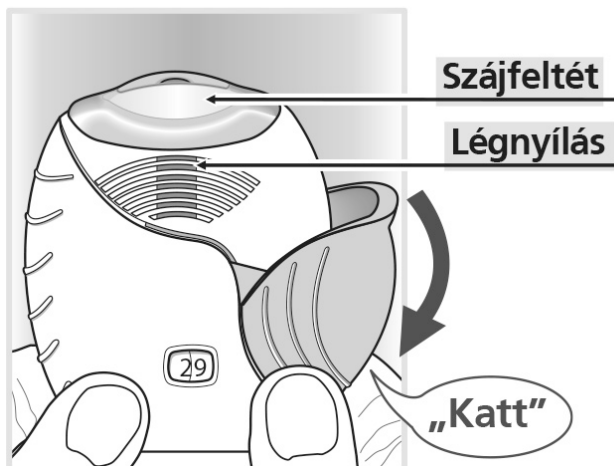
2. Hogyan kell előkészíteni egy adagot

Nyissa fel a fedelet, ha készen áll az adag alkalmazására. **Ne rázza fel az inhalátort!**

Húzza lefelé a fedelet addig, amíg egy **kattanást** hall.

A gyógyszer most készen áll a belégzésre. Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéséként.

Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor Ön a **kattanó hangot** hallja, az inhalátor nem fog kibocsátani gyógyszert. Vigye vissza a készüléket a gyógyszerészhez, és kérjen tanácsot.



3. Hogyan lélegezze be a gyógyszert

Tartsa az inhalátort távolabb a szájától, és lélegezzen ki kényelmesen.

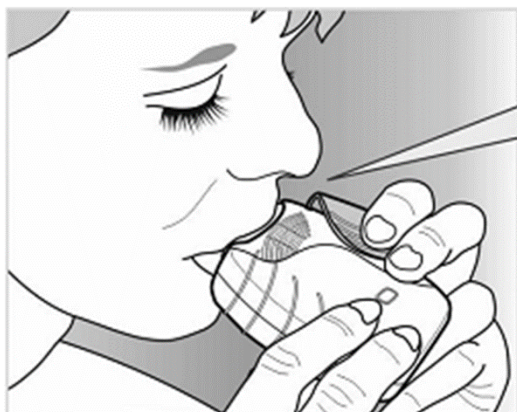
Ne lélegezzen vissza a készülékbe.

Vegye a szájfeltétet az ajkai közé, majd szorosan zárja össze körülötte az ajkait.

Ne zárja el ujjaival a légnyílást.

Vegyen egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetet. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).

- Vegye ki az inhalátort a szájából.
- Lélegezzen ki lassan és gyengéden.



Az adag belégzéséhez illessze ajkait a szájfeltét előformázott részére.

Ne zárja el ujjaival a légnyílást.

Nem feltétlenül fogja érezni a gyógyszer ízét, illetve bejutását akkor sem, ha helyesen használja az inhalátort.

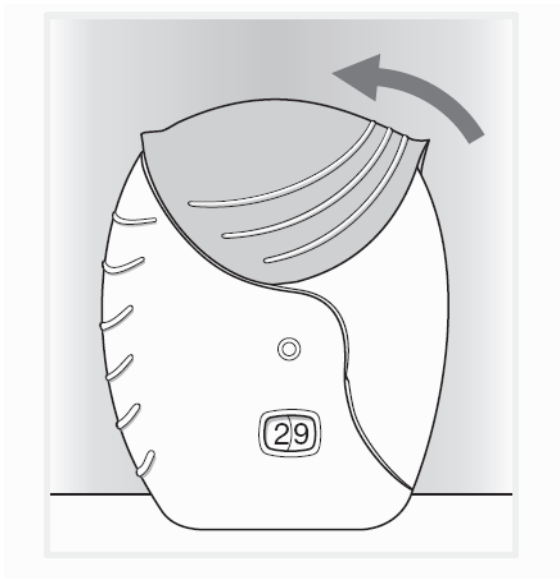
Ha meg kívánja tisztítani a szájfeltétet, használjon **száraz textíliát, mielőtt** lecsukja a fedelet.

4. Csukja be az inhalátort és öblítse ki a száját

Húzza felfelé a fedelet addig, amíg az el nem fedi a szájfeltétet.

Az inhalátor használata után öblítse ki a száját vízzel, de ne nyelje le a vizet.

Ez csökkenti a valószínűségét annak, hogy mellékhatásként fájdalmas elváltozások alakuljanak ki a szájban vagy a torokban.



4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegség súlyosbodása

A flutikazon-furoát/vilanterol nem használható akut asztmás tünetek vagy COPD akut exacerbációi kezelésére, amelyekhez rövid hatástartamú bronchodilatátor szükséges. A tünetek enyhítésére alkalmazott rövid hatástartamú rohamoldó bronchodilatátorok fokozódó használata a betegség kontrollszintjének romlását jelzi, és orvosi kivizsgálás szükséges.

A betegeknek nem szabad abbahagyniuk az asztma, illetve a COPD flutikazon-furoát/vilanterollal történő kezelését orvosi felügyelet nélkül, mert a tünetek a kezelés abbahagyását követően kiújulhatnak.

Asztmával kapcsolatos mellékhatások és exacerbációk fordulhatnak elő a flutikazon-furoát/vilanterol kezelés során. A betegeket arra kell kérni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztmás tünetek továbbra sem kontrolláltak vagy romlanak a Revinty Ellipta kezelés megkezdése után.

Paradox bronchospasmus

Paradox bronchospasmus alakulhat ki azonnal fokozódó zihálással a dózis belégzése után. Ezt azonnal rövid hatástartamú inhalációs bronchodilatátorral kell kezelni. A Revinty Ellipta alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget ki kell vizsgálni és szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni.

Cardiovascularis hatások

Cardiovascularis hatások, pl. szívritmuszavarok (pl. supraventricularis tachycardia és extrasystole) észlelhetők a szimpatomimetikus gyógyszereknél, köztük a Revinty Ellipta-nál. Egy közepesen súlyos COPD-ben szenvedő, olyan betegekkel végzett placebo-kontrollos vizsgálatban, akiknek kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan a cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek, a flutikazon-furoátot/vilanterolt kapó betegeknél nem észlelték a cardiovascularis események kockázatának placebót kapókhoz viszonyított emelkedését (lásd 5.1 pont). Azonban a flutikazon-furoát/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni súlyos cardiovascularis betegségben, vagy szívritmuszavarok esetén, thyreotoxicosisban, kezeletlen hypokalaemiában szenvedő betegeknél és azoknál, akik hajlamosak az alacsony szérumszintre.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a 92/22 mikrogrammos dózist kell használni és a betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával kapcsolatos mellékhatásokat (lásd 5.2 pont).

A szisztémás kortikoszteroidok hatásai

Szisztémás hatások bármelyik inhalációs kortikoszteroidnál előfordulhatnak, különösen hosszú időtartamra rendelt nagy dózisok esetén. Ezek a hatások sokkal kisebb valószínűséggel alakulnak ki, mint az orális kortikoszteroidoknál. A lehetséges szisztémás mellékhatások közé tartozik a Cushing szindróma, cushingoid tünetek, mellékvesekéreg-szuppresszió, a csontok ásványianyag sűrűségének csökkenése, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, szürkehályog és glaucoma, valamint ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót, vagy agressziót (különösen gyermekeknél).

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni tüdőtuberculosisban vagy krónikus, illetve kezeletlen fertőzésben szenvedő betegeknél.

Látászavar

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be. Amennyiben a beteg olyan tünetekkel jelentkezik, mint például a homályos látás vagy egyéb látászavarok, fontolóra kell venni a beteg szemész szakorvoshoz történő utalását a lehetséges okok kivizsgálása céljából, amelyek között szerepelhet a szürkehályog, a glaukóma vagy olyan ritka betegségek, mint a centrális serosus chorioretinopathia (CSCR), amelyeket a szisztémás és helyi kortikoszteroid alkalmazása után jelentettek.

Hyperglycaemia

Cukorbetegknél jelentették a vércukorszint emelkedését, és ezt figyelembe kell venni a gyógyszer olyan betegeknek való rendelésekor, akiknél a kórtörténetben cukorbetegség szerepel.

Pneumonia COPD-s betegeknél

Az inhalációs kortikoszteroid kezelésben részesülő COPD-s betegeknél a pneumonia, beleértve a kórházi kezelést igénylő eseteket, incidenciájának növekedését figyelték meg. Néhány bizonyíték a pneumonia megnövekedett kockázatára utal nagyobb szteroid adagokat alkalmazó betegeknél, de ezt nem támasztotta alá egyértelműen az összes vizsgálat.

Nincsen egyértelmű klinikai bizonyíték arra, hogy az inhalációs kortikoszteroidokat tartalmazó gyógyszerek között különbség van a pneumonia kockázatának mértékében.

Az orvosoknak szem előtt kell tartaniuk a pneumonia lehetséges kialakulását COPD-s betegeknél, mert az ilyen fertőzések klinikai tüneteit a COPD exacerbatiói elfedhetik.

A pneumonia kockázati tényezői COPD-s betegeknél a dohányzás, előrehaladott kor, alacsony testtömegindex (BMI) és súlyos COPD.

A Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammos hatáserőssége nem javallott COPD-ben. A 184/22 mikrogrammos dózis nem nyújt további előnyt a 92/22 mikrogrammos dózishoz képest, és fennáll a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával kapcsolatos mellékhatások fokozottabb kockázata (lásd 4.8 pont).

Pneumonia asztmás betegeknél

A pneumonia előfordulása asztmás betegeknél a nagyobb adagnál gyakori volt. A flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramm kombinációt alkalmazó asztmás betegeknél a pneumonia

incidenciája numerikusan nagyobb volt, mint a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősséget vagy placebót alkalmazók esetében (lásd 4.8 pont). Nem azonosítottak kockázati tényezőket.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek a készítményt nem használhatják.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció klinikai dózisa mellett nem valószínű a klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatások kialakulása a belélegzett dózist követő alacsony plazmakoncentráció miatt.

Béta-blokkolókkal való kölsönhatások

A béta₂-adrenerg blokkolók csökkenthetik vagy antagonizálhatják a béta₂-adrenerg agonisták hatását. A nem-szelektív és a szelektív béta₂-adrenerg blokkolók egyidejű alkalmazását kerülni kell, hacsak nincs meggyőző érv az alkalmazásukra.

CYP3A4-inhibitorokkal való kölsönhatás

A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt gyorsan ürül a jelentős first pass metabolizmus útján, amelyet a CYP3A4 májenzim végez.

Óvatosság tanácsos az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ketokonazol-, ritonavir-, kobicisztát-tartalmú készítmények) egyidejű alkalmazása során, mert fennáll mind a flutikazon, mind a vilanterol emelkedett szisztémás expozíciójának veszélye. Az egyidejű alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a kezelés előnye jelentősebb, mint a szisztémás kortikoszteroid mellékhatásai miatt fennálló emelkedett kockázat. Ilyen esetben a betegeknél monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroid mellékhatásokat. Egy ismételt dózisos CYP3A4 gyógyszerinterakciós vizsgálatot végeztek flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval (184/22 mikrogrammos hatáserősséggel) és az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazzal (400 mg) egészséges személyek bevonásával. Az egyidejű alkalmazás a flutikazon-furoát átlagos AUC₍₀₋₂₄₎-et 36%-kal, míg a C_{max}-ot 33%-kal fokozta. A flutikazon-furoát expozíció emelkedése a 0-24 órás szérumszint 27%-os csökkenésével járt együtt. Az egyidejű alkalmazás a vilanterol AUC_(0-t) átlagértékét 65%-kal, míg C_{max} átlagértékét 22%-kal növelte. A vilanterol expozíció emelkedése nem mutatott összefüggést a béta₂-agonistákkal kapcsolatos mellékhatásokkal - a pulzusszám, a szérumszint, illetve a QTcF-intervallum.

P-glikoproteinnel való kölsönhatás

A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. Egy egészséges személyeken végzett kliniko-farmakológiai vizsgálatban, amelyben vilanterolt adtak együtt az erős P-gp-val és a közepes hatású CYP3A4-gátló verapamillal, nem mutattak ki semmilyen jelentős hatást a vilanterol farmakokinetikájára. Specifikus P-gp-inhibitorral és flutikazon-furoáttal nem végeztek kliniko-farmakológiai vizsgálatokat.

Szimptomimetikus gyógyszerek

Egyéb szimpatomimetikus gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás (egymagában vagy kombinációs kezelés részeként) potenciórozhatja a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció mellékhatásait. A Revinty Ellipta nem alkalmazható együtt egyéb hosszú hatástartamú béta₂-adrenerg agonistákkal vagy hosszú hatástartamú béta₂-adrenerg agonistákat tartalmazó gyógyszerekkel.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Állatkísérletek reprodukzív toxicitást mutattak olyan expozícióknál, amelyek klinikailag nem relevánsak. A flutikazon-furoát és a vilanterol terhes nőknél történő alkalmazására tekintetében nincsenek, vagy csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A flutikazon-furoát/vilanterol alkalmazása terhes nőknél csak abban az esetben mérlegelhető, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatnak okozott esetleges károsodás kockázatát.

Szoptatás

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a flutikazon-furoát vagy a vilanterol-trifenatát és/vagy metabolitjaik emberi anyatejbe történő kiválasztódásáról. Azonban, más kortikoszteroidokat és béta₂-agonistákat kimutattak az emberi anyatejben (lásd 5.3 pont). A szoptatott újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Revinty Ellipta alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a flutikazon-furoát/vilanterol terápiát, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre. Állatkísérletekben a flutikazon-furoát/vilanterol-trifenatát nem mutatott termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A flutikazon-furoát vagy a vilanterol nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval kapcsolatos mellékhatások gyakoriságát nagy asztma és COPD klinikai vizsgálatok adataiból határozták meg. Az asztma klinikai fejlesztési programban összesen 7034 beteget vontak be egy integrált mellékhatás-értékelésbe. A COPD klinikai fejlesztési programban pedig összesen 6237 beteget vontak be egy integrált mellékhatás-értékelésbe.

A flutikazon-furoáttal és a vilanterollal kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás és a nasopharingitis volt. A pneumonia és a csonttörések kivételével az asztmás és a COPD-s betegek biztonságossági profilja hasonló volt. A klinikai vizsgálatokban gyakrabban figyeltek meg pneumóniát és csonttörést a COPD-s betegeknél.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági adatok csoportosítására az alábbi kategóriákat alkalmazták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben kerülnek ismertetésre.

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia* Felső légúti fertőzések	Gyakori

	Bronchitis Influenza Száj- és torok-candidiasis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók beleértve anafilaxiát, angiooedemát, bőrkiütést és csalánkiütést is.	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Tremor	Nagyon gyakori Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás (lásd 4.4 pont)	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Szorongás	Ritka
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	Extrasystolék Palpitációk Tachycardia	Nem gyakori Ritka Ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nasopharyngitis Paradox bronchospasmus Oropharyngealis fájdalom Sinusitis Pharyngitis Rhinitis Köhögés Rekedtség	Nagyon gyakori Ritka Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia Hátfájás Csonttörések** Izomgörcsök	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Gyakori

*, ** lásd lent: "Válogatott mellékhatások leírása"

Válogatott mellékhatások leírása

*Pneumonia (lásd 4.4 pont)

A két egyforma, egy éves, a megelőző évben fellángolást mutató közepesen súlyos, illetve súlyos COPD-s (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV₁ átlagérték = 45%, standard deviáció (SD) = 13%) betegekkel (n = 3255) végzett vizsgálat integrált analízisében az 1000 betegre jutó pneumonia események száma az FF/VI 184/22 csoportban 97,9, az FF/VI 92/22 csoportban 85,7 és a VI 22 csoportban 42,3 volt. Súlyos pneumonia esetén az 1000 betegre jutó vonatkozó esetszám az előző sorrendben 33,6; 35,5 és 7,6 volt, míg nagyon súlyos pneumonia esetén az 1000 betegre jutó vonatkozó esetszám az FF/VI 184/22 csoportban 35,1; az FF/VI 92/22 csoportban 42,9, míg a VI 22 csoportban 12,1 volt. Végül, a halálos kimenetelű pneumonia esetek expozícióval korrigált száma az FF/VI 184/22 csoportban 8,8; az FF/VI 92/22 csoportban 1,5; míg a VI 22 csoportban 0 volt.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban (SUMMIT) közepesen súlyos COPD-ben (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV₁ átlagérték = 60%, standard deviáció (SD) = 6%) szenvedő olyan betegekkel akiknek a kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek az FF/VI, az FF, a VI, illetve a placebo csoportban a pneumonia előfordulási gyakorisága sorrendben az alábbi volt: nemkívánatos események (6%, 5%, 4%, 5%); súlyos nemkívánatos események (3%, 4%, 3%, 3%); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); az expozícióval korrigált ráták (1000 kezelési évre) az alábbiak voltak: nemkívánatos események (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); súlyos nemkívánatos események (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

Tizenegy asztmás betegeken (n = 7034) végzett vizsgálat integrált analizisében a pneumonia 1000 betegévre számított incidenciája az FF/VI 184/22 csoportban 18,4; az FF/VI 92/22 csoportban 9,6; míg placebo csoportban 8,0 volt.

**Csonttörések

Két egyforma 12 hónapos vizsgálatban, összesen 3255 COPD-s beteg részvételével, a csonttörések incidenciája összességében alacsony volt valamennyi kezelési csoportban, de a Revinty Ellipta csoportban nagyobb (2%) incidenciát figyeltek meg, mint a 22 mikrogramm vilanterollal kezelt csoportban (< 1%). Bár több csonttörést észleltek a Revinty Ellipta csoportban, mint a 22 mikrogramm vilanterollal kezelt csoportban, a kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések (pl. csigolyakompresszió/thoracolumbaris vertebrealis törések, csípő- és acetabularis törések) a Revinty Ellipta és a vilanterol kezelési kar betegeinek kevesebb, mint 1%-ánál fordultak elő.

A SUMMIT vizsgálatban a csonttöréssel járó eleséses események előfordulási gyakorisága az FF/VI, az FF, a VI és a placebo csoportban mindegyik vizsgálati karon 2% volt; az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések előfordulási gyakorisága mindegyik kar esetében 1%-nál alacsonyabb volt. Az expozícióval korrigált ráta (1000 kezelési évre) az összes csonttöréses eseményre sorrendben 13,6, 12,8, 13,2 és 11,5 volt, míg ugyanez az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések esetében sorrendben 3,4, 3,9, 2,4 és 2,1 volt.

Tizenegy, asztmában (7034 beteg) végzett vizsgálat integrált elemzésében a csonttörések incidenciája kevesebb, mint 1% volt, és rendszerint traumához társult.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek és jelek

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció túladagolása az egyes hatóanyagok hatásainak megfelelő panaszokat és tüneteket mutathatja, köztük azokkal, amelyek egyéb béta₂-agonisták túladagolása esetén észlelhetők és amelyek megfelelnek az ismert inhalációs kortikoszteroid csoporthatásoknak (lásd 4.4 pont).

Kezelés

A flutikazon-furoát/vilanterol túladagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túladagolás fordul elő, a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni, szükség szerinti megfelelő ellenőrzés mellett.

Kardioszelektív béta-blokádot csak olyan nagymértékű vilanterol túladagolásból származó tünetek esetén kell mérlegelni, amelyek klinikailag jelentősek és nem reagálnak a tüneti kezelésre. Kardioszelektív béta-blokkoló gyógyszereket óvatosan kell használni olyan betegeknél, akik kórtörténetében bronchospasmus szerepel.

A további kezelést a klinikai szükségletek, illetve a nemzeti toxikológiai központ ajánlásai szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható gyógyszerek. Adrenerg szerek és obstruktív

légúti betegségekre ható egyéb szerek, ATC kód: R03A K10.

Hatásmechanizmus

A flutikazon-furoát és a vilanterol két gyógyszer-csoport (egy szintetikus kortikoszteroid és egy szelektív, hosszú hatástartamú béta₂-receptor agonista) képviselője.

Farmakodinámiás hatások

Flutikazon-furoát

A flutikazon-furoát egy erős gyulladáscsökkentő hatással rendelkező szintetikus trifluorozott kortikoszteroid. A pontos hatásmechanizmus, amelyen keresztül a flutikazon-furoát hatást gyakorol az asztmára és a COPD-re, nem ismert. A kortikoszteroidok széles hatáskörben befolyásolnak sokféle sejtípust (pl. eozinofilek, makrofágok, limfociták) és mediátorokat (pl. gyulladással kapcsolatos folyamatokban szerepet játszó citokinek és kemokinek).

Vilanterol-trifenatát

A vilanterol-trifenatát egy szelektív, hosszú hatástartamú béta₂-adrenerg agonista (LABA). A béta₂-adrenoreceptor agonista gyógyszerek, köztük a vilanterol-trifenatát farmakológiai hatásai legalább részben az intracelluláris adenilát-cikláz stimulálására vezethetők vissza, amely enzim az adenosin-trifoszfát (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin-monofoszfáttá (ciklikus AMP) való átalakulását katalizálja. A megnövekedett ciklikus AMP-szint ellazítja a hörgő simaizomzatát és gátolja az azonnali túlérzékenységi reakció mediátorainak felszabadulását a sejtekből, különösen a hízósejtekből.

Molekuláris interakciók állnak fenn a kortikoszteroidok és a LABA-k között, amikor a szteroidok aktiválják a béta₂-receptor géneket, növelik a receptorok számát és érzékenységét, valamint a LABA-k fokozzák a glükokortikoid receptorok érzékenységét a szteroidfüggő aktiválás iránt és növelik a sejtben a nukleáris transzlokációt. Ezek a szinergista kölcsönhatások tükröződnek a fokozott gyulladáscsökkentő hatásban, amelyet in vitro és in vivo is igazoltak több olyan gyulladással járó sejtben, amelyek relevánsak mind az asztma, mind pedig a COPD patofiziológiájában. COPD-s betegek perifériás véreinek mononukleáris sejtjeiben nagyobb gyulladáscsökkentő hatást észleltek klinikai dózissal elért koncentrációkban a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció mellett, mint a flutikazon-furoát monoterápiával. A LABA összetevő fokozott gyulladáscsökkentő hatása hasonló volt az egyéb ICS/LABA kombinációkkal elérthez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Asztma

Három különböző időtartamú fázis III, randomizált, kettősvak vizsgálatban (HZA106827, HZA106829 és HZA106837) értékelték a flutikazon-furoát/vilanterol biztonságosságát és hatásosságát perzisztáló asztmás felnőtt és serdülőkorú betegeken. Minden beteg ICS-t (inhalációs kortikoszteroidot) használt LABA-val vagy anélkül legalább 12 hétig az 1. vizit előtt. A HZA106837 vizsgálatban minden betegnél legalább egy per os kortikoszteroid kezelést igénylő exacerbáció fordult elő, az 1. vizit előtti évben. A HZA106827 vizsgálat 12 hetes időtartamú volt és a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség (n=201), valamint a 92 mikrogramm FF (flutikazon-furoát) (n = 205) dózis hatásosságát értékelte placebóval összehasonlítva (n = 203), mindegyiket naponta egyszer adagolva. A HZA106829 egy 24 hetes időtartamú vizsgálat volt, amely a flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos hatáserősség (n = 197) és a 184 mikrogrammos FF dózis (n = 194) hatásosságát értékelte naponta egyszeri alkalmazással, a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP-vel (n = 195) összehasonlítva.

A HZA106827/HZA106829 vizsgálatban a kiegészített elsődleges (co-primary) végpont a kiindulási klinikai vizitól a vizsgálat végéig terjedő időszak (bronchodilatátor alkalmazás és dózis előtti) FEV₁ érték változása minden betegnél, valamint egy beteg alcsoportban a FEV₁ sorozatmérések súlyozott átlaga 0-24 órán át a dózis alkalmazása után, a kezelési időszak végén. A statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont a

rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányának alapállapottól való változása volt a kezelés során. E vizsgálatok elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos végpontjait az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat – Az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontok eredményei a HZA106827 és a HZA106829 vizsgálatban

A vizsgálat száma	HZA106829		HZA106827	
Az FF/VI* kezelés során alkalmazott dózisai (mikrogrammok)	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FF 184 naponta egyszer	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FP 500 naponta kétszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs FF 92 naponta egyszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs placebo naponta egyszer
Az adagolási intervallum végén mért FEV₁ LOCF (last observation carried forward - hiánypótlás az utolsó megfigyelt értékkel) változása az alapértéktől				
Kezelési különbség	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P érték	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,405	p < 0,001
(95% CI)	(108; 277)	(127; 294)	(-48; 120)	(87; 258)
FEV₁ sorozatmérések súlyozott átlaga az adagolást követő 0-24 órában				
Kezelési különbség	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P érték	p = 0,048	p = 0,003	p = 0,06	p < 0,001
(95% CI)	(1; 270)	(73; 339)	(-5; 236)	(178; 426)
A rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszak százalékos arányának változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P érték	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)
A 24 órás tünetmentes időszak százalékos értékének változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P érték	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)
A délelőtti kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	33,5 l/perc	32,9 l/perc	14,6 l/perc	33,3 l/perc
P érték	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)
A délutáni kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	30,7 l/perc	26,2 l/perc	12,3 l/perc	28,2 l/perc
P érték	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=flutikazon-furoát/vilanterol

A HZA106837 vizsgálatban változó kezelési időtartamok szerepeltek (a legrövidebb 24 héttől a leghosszabb 76 hétig; a betegek többségét legalább 52 héten át kezelték). A HZA106837 vizsgálatban a betegeket vagy a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősségét [n = 1009], vagy a 92 mikrogramm FF dózist kapó csoportba (n = 1010) sorolták; mindkét csoport naponta egyszer alkalmazta a gyógyszerét. A HZA106837 vizsgálat elsődleges végpontja az első súlyos asztma exacerbációig terjedő időtartam volt. A súlyos asztma exacerbáció definíció szerint az asztma olyan fokú romlását jelenti, amely szisztémás kortikoszteroid alkalmazását igényelte legalább 3 napon át, vagy a szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő asztma miatti hospitalizációt, illetve sürgősségi osztályon történő ellátást tett szükségessé. Az adagolási intervallum végén mért FEV₁ alapértéktől történő korrigált átlagos változását szintén értékelték másodlagos végpontként.

A HZA106837 vizsgálatban a súlyos asztma exacerbáció kockázata a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősségét alkalmazó betegeknél 20%-kal csökkent a 92 mikrogramm FF monoterápiával szemben (relatív házard 0,795; p = 0,036 95% CI (0,642; 0,985)). A súlyos asztma exacerbáció rátája betegenként és évenként 0,19 volt a 92 mikrogramm FF csoportban (kb. 5 évente 1), míg

0,14 a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban (kb. 7 évente 1). Az exacerbációs ráta a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban a 92 mikrogramm FF-hez képest 0,755 volt (95% CI, 0,603; 0,945). Ez a súlyos asztma exacerbációs ráta 25%-os csökkentését jelenti a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban a 92 mikrogramm FF csoporthoz képest ($p = 0,014$). A flutikazon-furoát/vilanterol 24 órás bronchodilatátor hatása az egyéves kezelési időszak egésze alatt fennmaradt, és a hatásosság csökkenésére nem volt bizonyíték (nem volt tachyphylaxis). A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserevése következetesen 83-95 ml-es javulást mutatott az adagolási intervallum végén mért FEV₁ értékben a 12., 36. és 52. héten és a végpontban a 92 mikrogramm FF-hez képest ($p < 0,001$ 95% CI 52, 126 ml a végpontban). A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 csoportban a betegek 44%-ának állapota jól kontrollált volt (ACQ7 $\leq 0,75$) a vizsgálat végén, szemben a 92 mikrogramm FF csoport betegeinek 36%-ával ($p < 0,001$ 95% CI, 1,23; 1,82).

Szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett összehasonlító vizsgálatok

Egy 24 hetes vizsgálatban (HZA113091) nem kontrollált perzisztáló asztmás felnőtt és serdülőkorú betegek esetében mind a naponta egyszer, este alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserevése, mind pedig a naponta kétszer adott szalmeterol/FP 50/250 mikrogrammos hatáserevése javulást eredményezett a légzésfunkcióban az alapállapothoz képest. A 0-24 órás FEV₁ súlyozott átlagérték kezeléssel elért emelkedésének korrigált átlaga 341 ml (flutikazon-furoát/vilanterol), illetve 377 ml (szalmeterol/FP) volt, amely mindkét kezelés esetében a légzésfunkció általános javulását igazolta 24 órán át. A csoportok közötti 37 ml-es korrigált átlagos kezelési különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($p = 0,162$). Az adagolási intervallum végén mért FEV₁ mérésben résztvevő betegek a flutikazon-furoát/vilanterol csoportban 281 ml-es LS változás átlagértéket értek el az alapértékhez képest, míg a szalmeterol/FP csoportban a változás 300 ml-es volt (a korrigált átlagérték 19 ml-es különbsége (95% CI: -0,073; 0,034) statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,485$).

Egy randomizált, kettősvak, párhuzamos csoportos, 24 hetes vizsgálatot (201378) végeztek a naponta egyszer alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 non-inferioritásának igazolására (100 ml eltérés használva az adagolási intervallum végén mért FEV₁-re) a naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250-nel szemben olyan felnőtteknél és serdülőknél (N = 1504), akiknél az asztma egy 4 hetes, nyílt elrendezésű, naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250 kezelést követően jól kontrollált volt. A naponta egyszer alkalmazott FF/VI csoportba randomizált betegeknél a légzésfunkció a naponta kétszer szalmeterol/FP csoportba randomizált betegekéhez hasonló szinten maradt [a mélyponti FEV₁ érték különbsége +19 ml volt (95% CI: -11, 49)].

Nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat a szalmeterol/FP-vel, illetve más ICS/LABA kombinációkkal az asztma exacerbációkra gyakorolt hatások megfelelő összehasonlítására.

Flutikazon-furoát monoterápia

Egy 24 hetes randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat (FFA112059) értékelte a naponta egyszer alkalmazott 92 mikrogramm FF ($n = 114$) és 250 mikrogramm FP ($n = 114$) versus placebo ($n = 115$) hatáserevést perzisztáló asztmában szenvedő felnőtt és serdülőkorú gyermekeknél. Minden betegnek stabil ICS dózisokat kellett kapnia legalább 4 hétig az 1. vizit előtt (szűrővizsgálat) és a LABA-k alkalmazása tilos volt az 1. vizitet megelőző 4 héten belül. Az elsődleges hatáserevési végpont az adagolási intervallum végén (bronchodilatátor és dózis alkalmazása előtt) mért FEV₁ érték alapértékhez képest bekövetkező változása volt a kezelési időszak végén. A statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányának változása volt az alapállapottól a 24 hetes kezelési időszak során. A 24 hetes időpontban az FF 146 ml-rel (95% CI 36, 257 ml, $p = 0,009$), míg az FP 145 ml-rel növelte az adagolási intervallum végén mért FEV₁-et (95% CI 33, 257 ml, $p = 0,011$) a placebohoz képest. Az FF 14,8%-kal (95% CI 6,9; 22,7; $p < 0,001$) és az FP 17,9%-kal (95% CI 10,0; 25,7; $p < 0,001$) egyaránt növelte a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányát a placebohoz képest.

Allergén-provokációs vizsgálat

A 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol bronchoprotektív hatását a belélegzett allergénre adott korai és késői asztmás válaszra egy ismételt dózisos, placebo-kontrollos, négy csoportos, keresztezett

elrendezésű vizsgálat (HZA113126) értékelte enyhe asztmás betegeknél. A betegeket a naponta egyszer alkalmazott 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, 92 mikrogrammos FF, 22 mikrogrammos vilanterol, illetve placebo-csoport valamelyikébe randomizálták 21 napra, amelyet 1 órával az utolsó adag alkalmazása után antigén-provokáció követett. Allergénként házi poratkát, macskakorpát és nyírfa pollent használtak. A válogatás alapjául az egyéni szűrővizsgálatok szolgáltak. A FEV₁ sorozatméréseket az allergén-provokáció előtti, fiziológiás sóoldat adása után mért értékekkel (alapértékek) hasonlították össze. Összességében a legnagyobb hatást a korai asztmás reakcióra a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol esetében észlelték az önmagában adott 92 mikrogrammos FF-al, illetve a 22 mikrogrammos vilanterollal szemben. Mind a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, mind a 92 mikrogrammos FF gyakorlatilag teljesen meggátolta a késői asztmás választ az önmagában adott vilanterolhoz képest. A 22. napon végzett metakolin-provokáció értékelése alapján az FF és a vilanterol monoterápiával összehasonlítva a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol kombináció szignifikánsan nagyobb védelmet biztosított az allergén által kiváltott bronchiális hiperreaktivitással szemben.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A COPD klinikai fejlesztési program egy 12 hetes (HZA113107), két 6 hónapos (HZA112206, HZA112207) két egy éves (HCZ102970, HCZ102871), és egy 1 évnél hosszabb vizsgálatot (SUMMIT) foglalt magában. Ezek randomizált, kontrollós vizsgálatok voltak olyan betegekkal, akiknél felállították a COPD klinikai diagnózisát. Ezekben a tanulmányokban vizsgálták a légzésfunkciót, a dyspnoét, valamint a közepesen súlyos és súlyos exacerbációkat.

Hat hónapos vizsgálatok

A HZA112206 és a HZA112207 olyan 24 hetes randomizált, kettősvak, placebo-kontrollós, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amely a kombináció hatását hasonlította össze az önmagában alkalmazott vilanterollal és FF-fel, valamint a placebóval. A HZA112206 a naponta egyszer alkalmazott 46/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 206] a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 206], a 92 mikrogrammos FF [n = 206], a 22 mikrogrammos vilanterol [n = 205] és a placebo [n = 207] hatásosságát hasonlította össze. A HZA112207 a naponta egyszer alkalmazott 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 204] és a 184/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 205] hatásosságát értékelte az FF- 92 mikrogrammmal [n = 204], 184 mikrogrammmal [n = 203], a vilanterol 22 mikrogrammmal [n = 203] és a placebóval [n = 205]) szemben.

Minden betegnél a vizsgálatban való részvétel előfeltétele volt a szűrővizsgálat időpontjában a legalább 10 csomagév dohányzás; a szalbutamol alkalmazását követő FEV₁/FVC ≤ 0,70 arány; a szalbutamol adását követő ≤ 70% FEV₁ elvárt normálérték, valamint a Modified Medical Research Council (mMRC) ≥ 2 dyspnoe pontszám (0-4 közötti skálán). A szűrővizsgálat során a bronchodilatátor alkalmazása előtti átlagos FEV₁ a HZA112206 vizsgálatban az elvárt normaérték 42,6%-a, az átlagos reverzibilitás 15,9%, míg a HZA112207 vizsgálatban a bronchodilatátor alkalmazása előtti átlagos FEV₁ az elvárt normaérték 43,6%-a, az átlagos reverzibilitás pedig 12,0% volt. A kiegészítő elsődleges végpontok közé mindkét vizsgálatban a FEV₁ érték súlyozott átlagértéke tartozott a dózis alkalmazását követő 0-4 óra között a 168. napon, valamint az adagolási intervallum végén, a dózis alkalmazása előtt mért FEV₁ a 169. napon.

A két vizsgálat egy integrált analízisében a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége klinikailag számottevő javulást idézett elő a légzésfunkcióban. A 169. napon a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége 129 ml-rel (95% CI: 91, 167 ml, p < 0,001), míg a vilanterol 83 ml-rel (95% CI: 46, 121 ml, p < 0,001) növelte az adagolási intervallum végén mért FEV₁ átlagértékét a placebohoz képest. A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség az adagolási intervallum végén mért FEV₁ értéket a vilanterollal összehasonlítva 46 ml-rel növelte (95% CI: 8, 83 ml, p = 0,017). A 168. napon a placebohoz képest a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége 0-4 óra között 193 ml-rel (95% CI: 156, 230 ml, p < 0,001), míg a vilanterol 145 ml-rel (95% CI: 108, 181 ml, p < 0,001) növelte a FEV₁ korrigált súlyozott átlagértékét. A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége 0-4 óra alatt az önmagában adott FF-hez képest 148 ml-rel (95% CI: 112, 184 ml, p < 0,001) emelte a FEV₁ súlyozott átlagértékét.

12 hónapos vizsgálatok

A HZC102970 és a HZC102871 vizsgálatok 52 hetes, randomizált, kettősvak, párhuzamos csoportos vizsgálatok voltak, amelyek a flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos, 92/22 mikrogrammos és 46/22 mikrogrammos hatáserősségének hatását hasonlították össze a 22 mikrogrammos vilanterollal (mindegyik készítményt naponta egyszer alkalmazva) COPD-s betegek éves közepesen súlyos/súlyos exacerbációs rátájára. Ezen betegek jellemzői közé tartozott a legalább 10 csomagév dohányzás, a szalbutamol alkalmazását követő $FEV_1/FVC \leq 0,70$ arány, a szalbutamol adását követő $\leq 70\%$ FEV_1 elvárt normál érték és az 1 vagy több olyan COPD-s exacerbáció az 1. vizit előtti 12 hónapban, amely antibiotikum- és/vagy per os kortikoszteroid-kezelést, vagy hospitalizációt igényelt. Elsődleges végpontként a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk éves rátája szolgált. A közepesen súlyos/súlyos exacerbációk definíció szerint olyan romló tüneteket jelentettek, amelyek per os kortikoszteroid és/vagy antibiotikum kezelést, illetve hospitalizációt igényeltek. Mindkét vizsgálatnak volt egy 4 hetes bevezető időszaka, amelynek során minden beteg nyílt elrendezésben naponta kétszer kapott szalmeterol/FP 50/250-et a COPD farmakoterápiájának standardizálására és a betegség stabilizálására a vak elrendezésű, 52 hetes vizsgálatba való randomizáció előtt. A bevezető időszak kezdete előtt a betegek abbahagyták a korábbi COPD gyógyszereik használatát, kivéve a rövid hatástartamú bronchodilatátorokat. A hosszú hatástartamú bronchodilatátorok (béta₂-agonisták és antikolinerg szerek), ipratropium/szalbutamol kombinációs termékek, per os béta₂-agonisták és teofillin készítmények egyidejű alkalmazása nem volt megengedett a kezelési időszakban. A per os kortikoszteroidok és antibiotikumok alkalmazása specifikus irányelvek alkalmazásával lehetséges volt a COPD exacerbációk akut kezelésére. A betegek a vizsgálatok során szükség szerint használtak szalbutamolt.

A két vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség napi egyszeri dózisa a közepesen súlyos/súlyos COPD-s exacerbációk éves rátáját nagyobb mértékben csökkentette, mint a vilanterol (2. táblázat).

2 táblázat: 12 hónapos kezelést követő exacerbációs ráták analízise

Végpont	HZC102970		HZC102871		A HZC102970 és a HZC102871 integrált értékelése	
	Vilanterol (n = 409)	Flutikazon- furoát/ vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 409)	Flutikazon- furoát/ vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 818)	Flutikazon- furoát/ vilanterol 92/22 (n = 806)
Közepesen súlyos és súlyos exacerbációk						
Korrigált átlagos éves ráta	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Arány vs VI 95% CI p-érték % csökkenés (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)
Abszolút különbség a szám/év értékekben vs. VI 95% CI		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Az első exacerbációig terjedő időtartam: Relatív hazard (95% CI) kockázat csökkenés % p-érték		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

A HZC102970 és a HZC102871 vizsgálat egy integrált analízisében az 52. héten javulást észleltek, amikor a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősséget a 22 mikrogrammos vilanterollal hasonlították össze az adagolási intervallum végén mért FEV₁ korrigált átlagértékének vonatkozásában (42 ml 95% CI: 19, 64 ml, p < 0,001). A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció 24 órás bronchodilatátor hatása a hatásvesztésre utaló bizonyítékok nélkül fennmaradt az első dózistól végig az egyéves vizsgálati időszakban (tachyphylaxiát nem észleltek).

Összességében a két vizsgálatban 2009 (62%) olyan beteg vett részt, akinél a szűrővizsgálat idején a kórtörténetben cardiovascularis betegség/kockázati tényezők fordultak elő. A kórtörténetben szereplő cardiovascularis betegségek/kockázati tényezők incidenciája hasonló volt a vizsgálati csoportok között, és leggyakrabban hypertonia (46%) fordult elő, amelyet hypercholesterinaemia (29%) és diabetes mellitus (12%) követett. Ebben az alcsoportban az általános populációval összehasonlítva a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk csökkentésében hasonló hatásokat figyeltek meg. A kórtörténetben szereplő cardiovascularis betegséggel/kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség a közepesen súlyos/súlyos COPD exacerbációk szignifikánsan alacsonyabb éves rátáját eredményezte a vilanterolhoz képest (az éves ráták korrigált átlagértéke 0,83 és 1,18 a megadott sorrendben; 30%-os csökkenés (95% CI 16, 42%, p < 0,001)). Javulást ebben az alcsoportban az 52. héten is észleltek, amikor a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos kiszárlását hasonlították össze a 22 mikrogrammos vilanterollal az adagolási intervallum végén mért FEV₁ átlagértéke vonatkozásában (44 ml 95% CI: 15, 73 ml, (p = 0,003)).

Egy évnél hosszabb időtartamú vizsgálatok

A SUMMIT egy multicentrumos, randomizált, kettősvak vizsgálat volt, amely 16 485 betegnél értékelte a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramm túlélésre gyakorolt hatását a placeboval összehasonlítva. Az elsődleges végpont az összmortalitás volt, míg a másodlagos összetett végpont a cardiovascularis eseményeket (kezelés során bekövetkező cardiovascularis eredetű halálozás, szívinfarktus, stroke, instabil angina, illetve tranzienis ischaemiás attack) tartalmazta.

A randomizálás előtt a betegeknek abba kellett hagyniuk a kiindulási időpontban használt, korábbi COPD elleni gyógyszereik alkalmazását, köztük a hosszú hatástartamú bronchodilatátorokét és inhalációs kortikoszteroidokét (28%), a hosszú hatástartamú, önmagukban alkalmazott bronchodilatátorokét (11%) és az önmagukban alkalmazott inhalációs kortikoszteroidokét (4%) is. A betegeket ekkor a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramm-, a flutikazon-furoát 92 mikrogramm-, a vilanterol 22 mikrogramm-, vagy a placebocsoportba randomizálták, majd átlagban 1,7 éven át kezelték (SD = 0,9 év).

A résztvevők közepesen súlyos COPD-ben szenvedő (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV₁ átlagérték = 60% [SD = 6%]) kórtörténetükben cardiovascularis betegséggel, vagy aktuálisan cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkező betegek voltak. A vizsgálat előtti 12 hónapban a betegek 61%-a nem jelentett COPD exacerbatiót, míg 39%-uk 1 vagy több közepesen súlyos/súlyos COPD exacerbatióról számolt be.

Az összmortalitás az alábbi volt: flutikazon-furoát/vilanterol 6,0%; placebo 6,7%; flutikazon-furoát 6,1%; vilanterol 6,4%. Az expozícióra korrigált, 100 betegévre számított összmortalitás (%/év) az alábbi módon alakult: flutikazon-furoát/vilanterol 3,1%/év; placebo 3,5%/év; flutikazon-furoát 3,2%/év; vilanterol 3,4%/év. A flutikazon-furoát/vilanterol mortalitási kockázata nem mutatott szignifikáns különbséget a placebohoz képest (HR 0,88; 95% CI: 0,74-1,04; p=0,137), flutikazon-furoát (HR 0,96; 95% CI: 0,81-1,15; p = 0,681), illetve vilanterol (HR 0,91; 95% CI: 0,77-1,09; p = 0,299).

Az összetett cardiovascularis esemény kockázat a flutokazon-furoát/vilanterol esetében nem mutatott szignifikáns különbséget a placebohoz képest (HR 0,93; 95% CI: 0,75-1,14), flutikazon-furoát (HR 1,03; 95% CI: 0,83-1,28), illetve vilanterol (HR 0,94; 95% CI: 0,76-1,16).

A szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett vizsgálatok

Egy 12 hetes vizsgálatban (HCZ113107) COPD-s betegeken mind a naponta egyszer reggelente adott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség, mind a naponta kétszer adott szalmeterol/FP 50/500 mikrogrammos hatáserősség javulást eredményezett az alapértékhez képest a légzésfunkcióban. A 0-24 órás FEV₁ súlyozott átlagok 130 ml-es (flutikazon-furoát/vilanterol) és 108 ml-es (szalmeterol/FP) korrigált átlagos kezelési növekményei az alapértékhez képest mindkét kezelésnél a légzésfunkció általános javulását mutatták 24 óra alatt. A kezelési különbség korrigált átlagértéke 22 ml (95% CI: -18, 63 ml) volt a két csoport között, amely nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,282). Az alapértékhez képest az adagolási intervallum végén mért FEV₁ változások korrigált átlagértéke a 85. napon 111 ml volt a flutikazon-furoát/vilanterol csoportban és 88 ml az szalmeterol/FP csoportban; a kezelési csoportok közötti 23 ml-es különbség (95% CI: -20, 66) klinikailag nem volt számottevő, illetve nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,294).

Nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat a szalmeterol/FP-vel vagy más igazoltan hatásos bronchodilatátorral a COPD-s exacerbatiókra gyakorolt hatások megfelelő összehasonlítására.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Revinty Ellipta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől COPD-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a RevintyRevinty Ellipta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően asztmában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A flutikazon-furoát és a vilanterol abszolút biohasznosulása flutikazon-furoát/vilanterol kombináció formájában történő inhalációs alkalmazás esetén 15,2%, illetve 27,3% a megadott sorrendben. Mind a flutikazon-furoát, mind pedig a vilanterol per os biohasznosulása alacsony volt (átlagban 1,26% és <2% a megadott sorrendben). Tekintettel erre az alacsony szisztémás expozícióra, a flutikazon-furoát és a vilanterol szisztémás expozíciója az inhalációt követően elsősorban a tüdőbe jutó belélegzett rész abszorpciójából származik.

Eloszlás

Intravénás adagolást követően mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol nagymérvű eloszlást mutat; megoszlási térfogatuk átlagértéke dinamikus egyensúlyi (steady state) állapot esetén 661 l, illetve 165 l a megadott sorrendben.

Mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol kismértékben kötődik a vörös vértestekhez. Az in vitro plazmafehérje kötődés a humán plazmában a flutikazon-furoát esetében > 99,6%, míg a vilanterol esetében 93,9%. Az in vitro plazmafehérje-kötődés mértéke vese- vagy májkárosodott betegeknél nem csökkent. A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, azonban nem valószínű, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció egyidejű alkalmazása P-gp-inhibitorokkal megváltoztatja a flutikazon-furoát vagy a vilanterol szisztémás expozícióját, mivel mindkettő jól felszívódó molekula.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol metabolizmus fő útjait elsősorban a CYP3A4 katalizálja.

A flutikazon-furoát elsősorban az S-fluorometil-karbotioát csoport hidrolízisén át metabolizálódik jelentősen csökkent kortikoszteroid aktivitású metabolitokká. A vilanterol főként O-dezalkileződéssel metabolizálódik többféle metabolittá, amelyek jelentősen csökkent béta₁- és béta₂-agonista aktivitással rendelkeznek.

Elimináció

Per os alkalmazást követően a flutikazon-furoát az emberi szervezetben főként metabolizmus útján, csaknem teljes mértékben a széklettel ürülő metabolitok formájában választódott ki. A radioaktív jelzéssel ellátott dózis kevesebb, mint 1%-a eliminálódott a vizelettel.

Egy radioaktív jelzéssel ellátott hatóanyaggal végzett humán vizsgálatban per os alkalmazást követően a vilanterol főként metabolizmus útján eliminálódott, amelyet metabolitok kiválasztódása követett a vizeletben és a székletben (a radioaktív jelzéssel ellátott dózis kb. 70%-a, illetve 30%-a a megadott sorrendben). A vilanterol látszólagos plazma eliminációs félideje a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció egyszeri adaggal végzett belélegzését követően átlagban 2,5 óra volt. A vilanterol effektív akkumulációs félideje 25 mikrogrammos ismételt vilanterol dózisok inhalációjából meghatározva asztmás betegekben 16,0 óra, COPD-s betegekben 21,3 óra volt.

Gyermekek és serdülők

Serdülőknél (12 éves és idősebb életkorban) nincs ajánlott dózismódosítás.

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció farmakokinetikáját 12 év alatti betegeknél nem vizsgálták. A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Speciális populációk

Idős (65 év feletti) betegek

Az életkor hatását a flutikazon-furoát és a vilanterol farmakokinetikájára COPD-s és asztmás betegekkel végzett fázis III vizsgálatokban határozták meg. Nem észleltek bizonyítékot az életkor (12-84 év) flutikazon-furoát és vilanterol farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról asztmás betegeknél.

Nem volt bizonyíték az életkor flutikazon-furoát farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról COPD-s betegeknél, de a vilanterol $AUC_{(0-24)}$ értéke emelkedett (37%) a megfigyelt 41-84 éves életkortartományban. Egy idős (84 éves), alacsony testtömegű (35 kg) betegnél a vilanterol $AUC_{(0-24)}$ előrejelzett értéke 35%-kal magasabb, mint a populációra vonatkozó becslés (60 éves, 70 ttkg-os COPD-s beteg), míg a C_{max} változatlan. Nem valószínű, hogy ezeknek a különbségeknek klinikai jelentőségük lenne. Asztmás és COPD-s betegeknél nincs dózismódosításra vonatkozó ajánlások.

Vesekárosodás

A flutikazon-furoát/vilanterol egy klinikai farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance < 30 ml) az egészséges személyekkel összehasonlítva nem vezetett jelentősen magasabb flutikazon-furoát vagy vilanterol expozícióhoz, illetve kifejezettebb szisztémás kortikoszteroid vagy béta₂-agonista hatásokhoz.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

A hemodialízis hatásait nem vizsgálták.

Májkárosodás

A flutikazon-furoát/vilanterol 7 napos ismételt adagolását követően a flutikazon-furoát szisztémás expozíciója emelkedett (az $AUC_{(0-24)}$ mérése alapján májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A, B vagy C) az egészséges személyekhez képest legfeljebb háromszorosára. Közepesen súlyos májkárosodás (Child-Pugh B; flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos hatáserősség) esetén a szérum kortizolszintje 34%-kal volt alacsonyabb, mint egészséges önkénteseknél. A dózissal korrigált flutikazon-furoát szisztémás expozíció hasonló volt a közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegeknél.

A flutikazon-furoát/vilanterol 7 napos ismételt adagolását követően enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) a vilanterol szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) nem emelkedett.

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációnak enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (22 mikrogramm vilanterol), illetve súlyos májkárosodásban (12,5 mikrogramm vilanterol) az egészséges személyekhez képest nem voltak klinikailag releváns hatásai a szisztémás béta-adrenerg hatásokra (pulzusszám vagy szérum káliumszint).

Egyéb speciális betegcsoportok

A flutikazon-furoát kelet-ázsiai, japán és délkelet-ázsiai asztmás betegeknél (a betegek 12-13%-a) becsült $AUC_{(0-24)}$ értéke átlagban 33%-53%-kal volt magasabb az egyéb rasszhoz tartozóknál. Azonban nem volt bizonyíték arra, hogy az ebben a populációban megfigyelt nagyobb szisztémás expozíciónak nagyobb hatása lenne a 24 órás vizelet kortizol kiválasztásra. Átlagban az ázsiai származású betegeknél a vilanterol C_{max} előrejelzett értéke 220-287%-kal magasabb és az $AUC_{(0-24)}$ hasonló, mint az egyéb rasszokhoz tartozóké. Azonban nem volt bizonyíték arról, hogy a magasabb vilanterol C_{max} érték klinikailag jelentős hatást gyakorolt a pulzusszámra.

COPD-s betegeknél a kelet-ázsiai, japán és délkelet-ázsiai asztmás betegeknél (a betegek 13-14%-a) becsült $AUC_{(0-24)}$ értéke átlagban 23%-30%-kal volt magasabb a kaukázusi rasszhoz tartozóknál. Azonban nem volt bizonyíték arra, hogy az ebben a populációban megfigyelt nagyobb szisztémás expozíciónak nagyobb hatása

lenne a 24 órás vizelet kortizol kiválasztásra. A rassznak nem volt hatása a vilanterol becsült farmakokinetikai értékeire COPD-s betegeknél.

Nem, testtömeg és BMI

Nem volt bizonyíték arra, hogy a nem, a testtömeg és a BMI (testtömeg index) befolyásolná a flutikazon-furoát farmakokinetikáját 1213 asztmás betegen (712 nő), illetve 1225 COPD-s betegen (392 nő) rendelkezésre álló fázis III adatok populáció-farmakokinetikai elemzése alapján.

Nem volt bizonyíték arra, hogy a nem, a testtömeg és a BMI (testtömeg index) befolyásolná a vilanterol farmakokinetikáját 856 asztmás beteg (500 nő), és 1091 COPD-s beteg (340 nő) fázis III adatok populáció-farmakokinetikai elemzése alapján.

A nem, a testtömeg és a BMI alapján nem szükséges dózismódosítás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A flutikazon-furoát, illetve a vilanterol esetében preklinikai vizsgálatokban megfigyelt farmakológiai és toxikológiai hatások jellemzően olyanok voltak, amelyeket a glükokortikoidokkal, illetve a béta₂-agonistákkal hoztak összefüggésbe. A flutikazon-furoát és a vilanterol kombinációja nem vezetett jelentős, új toxicitáshoz.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Flutikazon-furoát

A flutikazon-furoát nem volt genotoxikus a vizsgálatok standard sorozatában, valamint nem mutatott karcinogenitást patkányokon és egereken élethosszig tartó inhalációs vizsgálatokban az ajánlott maximális humán dózishoz hasonló expozícióknál.

Vilanterol-trifenatát

Genotoxicitási vizsgálatokban a vilanterol (alfa-fenilcinnamátként) és a trifenilecetsav nem volt genotoxikus, jelezve, hogy a vilanterol (trifenatát formájában) nem jelent humán genotoxicitási kockázatot.

A más béta₂-agonistákon megfigyeltekkel összhangban a vilanterol-trifenatát élethosszig tartó inhalációs vizsgálataiban nőstény patkányokon és egereken proliferatív hatásokat okozott a reproduktív szervrendszerben és a patkányok agyalapi mirigyében. Patkányokon és egereken a maximális ajánlott humán dózist az AUC alapján 2, illetve 30-szoros mértékben meghaladó expozíció esetén nem figyeltek meg emelkedést a daganatok incidenciájában.

Reproduktív toxicitás

Flutikazon-furoát

A flutikazon-furoát vilanterollal kombinációban végzett inhalációs alkalmazását követően patkányokon megfigyelt hatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket az önmagában adott flutikazon-furoáttal megfigyeltek.

A flutikazon-furoát patkányokban és nyulakban nem volt teratogén, de patkányokban késleltette a fejlődést és nyulakban az anyára nézve toxikus dózisoknál abortuszt okozott. Nem észleltek fejlődést befolyásoló hatást patkányokon az AUC alapján a maximális humán dózist kb. háromszorosan meghaladó expozícióknál.

Vilanterol-trifenatát

A vilanterol-trifenatát patkányokon nem volt teratogén. Nyulakon végzett inhalációs vizsgálatokban a vilanterol-trifenatát a más béta₂-agonistákéhoz hasonló hatásokat okozott (ajakhasadék, szemhéjsüllyedés,

sternalis lécek kóros egyesülése és végtag flexio/malrotatio). Szubkután adagolás mellett az AUC alapján a maximális humán dózist 84-szer meghaladó expozícióknál nem észleltek hatásokat. Sem a flutikazon-furoát, sem a vilanterol-trifenatát nem gyakorolt káros hatást patkányokon a fertilitásra és a pre-, illetve a postnatalis fejlődésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év
Felhasználhatósági időtartam a tálca felnyitását követően: 6 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben való tárolás esetén az inhalátort legalább egy órával a használata előtt hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében.

A tálca első felnyitása utáni 6 héten belül a gyógyszert fel kell használni.

Írja fel az inhalátor megsemmisítésének dátumát a címkére, az erre a célra szolgáló területre. Az időpontot azonnal fel kell írni, amint az inhalátort eltávolítják a tálcából.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az inhalátor világosszürke színű, sárga szájfeltéttel és egy adagszámlálóval ellátva, nedvszívó tasakkal ellátott laminált fóliatálcába csomagolva. A tálca egy lehúzható fóliafedéllel van lezárva.

Az inhalátor két - 14 vagy 30 adagos - alumíniumfólia laminátumcsíkot tartalmaz.

Az inhalátor egy több alkatrészből álló eszköz, amely polipropilénből, nagysűrűségű polietilénből, polioximetilénből, polibutilén-tereftaláttól, akrilonitril-butadién-sztirolból, polikarbonáttól és rozsdamentes acélból áll.

Az inhalátor 14 vagy 30 adagos kiszerelésben áll rendelkezésre. A gyűjtőcsomagolás 3 x 30 adagos inhalátorokat tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A használati utasítást lásd a 4.2 pontban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Nagy-Britannia.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revinty Ellipta 184 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

184 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifújt adagonként (szájfeltétből kiáramló adagonként). Ez 200 mikrogramm flutikazon-furoát és 25 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) készülékben lévő adagnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok:

Kb. 25 mg laktóz (monohidrát formájában) kifújt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.
(Inhalációs por).

Fehér por világosszürke színű inhalátorban, sárga szájfeltét fedővel és adagszámlálóval.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Asztma

A Revinty Ellipta az asztma rendszeres kezelésére javallott olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, ha kombinált gyógyszerkészítmény (hosszú hatású béta₂-agonista és inhalációs szteroid) alkalmazására van szükség:

- a beteg nem megfelelően kontrollált inhalációs szteroiddal és szükség szerint adagolt inhalációs rövidhatású béta₂-agonistával,
- inhalációs kortikoszteroiddal és hosszú hatású béta₂-agonistával már megfelelően kontrollált betegek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Asztma

Felnőttek, valamint 12 éves és idősebb serdülők

Egy belégzés a Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammból naponta egyszer.

A betegek általában a Revinty Ellipta belégzését követő 15 percen belül a légzésfunkció javulását tapasztalják.

Azonban tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy rendszeres napi használat szükséges az asztma tüneteinek kontrollálásához, és a gyógyszer tünetmentesség esetén is használni kell.

Ha két adag alkalmazási időpontja között tünetek lépnek fel, akkor azonnali tünetenyhítésre inhalációs, rövid hatású béta₂-agonistát kell használni.

A Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősséget, mint kezdőadag alkalmazását kell mérlegelni olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik alacsony vagy közepes dózisu inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatástartamú béta₂-agonista kombinációs kezelést igényelnek. Ha az asztma nem kontrollálható megfelelően a Revinty Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősségével, a dózis 184/22 mikrogrammra növelhető, amely az asztma kontrolljának további javulását eredményezheti.

A betegeket rendszeresen egy egészségügyi szakembernek kell ellenőriznie annak érdekében, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol dózis optimális maradjon és azon csak orvosi utasításra változtassanak. A dózist arra a legalacsonyabb szintre kell beállítani, amelyenél fenntartható a tünetek hatékony kontrollja.

A Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammos hatáserősségének alkalmazását kell mérlegelni olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik nagyobb inhalációs kortikoszteroid dózist igényelnek hosszú hatástartamú béta₂-agonistával kombinációban.

A legnagyobb ajánlott napi adag a Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammos kiszerelese naponta egyszer.

Az asztmás betegeknél a betegségük súlyosságának megfelelő adag flutikazon-furoátot (FF) tartalmazó Revinty Ellipta hatáserősséget kell alkalmazni. A gyógyszert rendelő orvosnak tudatában kell lennie annak, hogy asztmás betegeknél a naponta egyszer adott 100 mikrogramm flutikazon-furoát (FF) kb. azonos hatást eredményez, mint a naponta kétszer adott 250 mikrogramm flutikazon-propionát (FP), míg a naponta egyszer adott 200 mikrogramm FF kb. azonos hatást fejt ki, mint a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP.

12 év alatti gyermekek

A Revinty Ellipta biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében asztma javallatban még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Speciális betegpopulációk

Idős (65 év feletti) betegek

Ebben a populációban a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Ebben a populációban a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél végzett vizsgálatok a szisztémás flutikazon-furoát expozíció (mind a C_{max}, mind az AUC) emelkedését mutatták (lásd 5.2 pont).

Óvatosság szükséges a májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás során, akiknél magasabb a kortikoszteroidokkal kapcsolatos szisztémás mellékhatások kockázata.

Közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodás esetén a legnagyobb dózis 92/22 mikrogramm (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Revinty Ellipta csak inhalációra alkalmazható.

A gyógyszert minden nap a nap azonos időszakában kell alkalmazni.

A végső döntést az esti vagy reggeli alkalmazásról a kezelőorvosnak kell meghoznia.

Ha egy dózis kimaradt, a soron következő dózist a következő napon, a szokásos időpontban kell alkalmazni.

Ha a gyógyszert hűtőszekrényben tárolják, az alkalmazás előtt legalább egy órán át kell hagyni, hogy szobahőmérsékletre melegedjen.

Az inhalátor első alkalommal történő alkalmazása esetén nem szükséges a megfelelő működés ellenőrzése, vagy hogy bármilyen különleges módon történő alkalmazásra kelljen előkészíteni. A lépésről lépésre megadott alkalmazási utasítást kell követni.

Az Ellipta inhalátor egy tálcába van csomagolva, amely egy nedvszívó tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentésére. A nedvszívó tasakot ki kell dobni, és nem szabad kinyitni, tartalmát megenni vagy belélegezni.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissa ki a tálcát mindaddig, amíg nem áll készen az a gyógyszeradag belégzésére.

A tálcából való kivételét követően az inhalátor „zárt” állásban lesz. A „Megsemmisítés dátumát” fel kell írni az inhalátor címkéjén lévő területre. A „Megsemmisítés dátuma” a tálca felnyitásától számított 6 hét. Ezután az időpont után az inhalátor nem használható tovább. A tálca az első felnyitást követően eldobható.

A gyógyszer belégzését követően a betegeknek vízzel, lenyelés nélkül ki kell öblíteniük a szájukat.

Az alábbiakban olvasható, 30 adagos Ellipta inhalátorra (30 napra elegendő adag) vonatkozó lépésről lépésre megadott használati útmutató érvényes a 14 adagos Ellipta inhalátorra is(14 napra elegendő adag).

Használati útmutató

1. Olvassa el ezt az útmutatót a gyógyszer alkalmazása előtt

Ha az inhalátor fedele kinyílik és bezárul a gyógyszer belégzése nélkül, akkor az az adag elveszett. Az elveszett adag biztonságban az inhalátorban marad, de a továbbiakban már nem lesz belélegezhető. Nem lehetséges a nagyobb adagok véletlenszerű alkalmazása vagy kétszeres adag egyszerre történő belégzése.

Adagszámláló

Mutatja, hogy mennyi gyógyszeradag maradt az inhalátorban.

Az inhalátor első használata előtt pontosan 30 adagot mutat.

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, a számláló 1-gyel kevesebbet mutat.

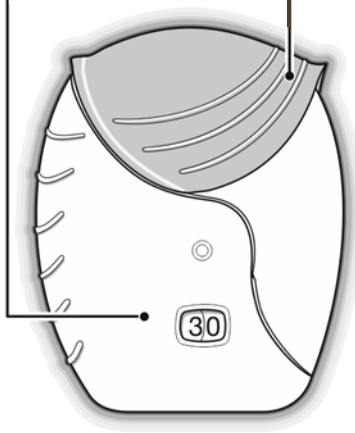
Amikor 10-nél kevesebb adag marad, az adagszámláló fele piros lesz.

Miután Ön felhasználta az utolsó adagot, **a dózisszámláló fele piros lesz, és a „0” szám jelenik meg a kijelzőn.** Az inhalátor ekkor üres.

Ha Ön ezután felnyitja a fedelet, az adagszámláló félig pirosról teljesen pirosra változik.

Fedél

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, előkészíti a gyógyszer egy adagját.



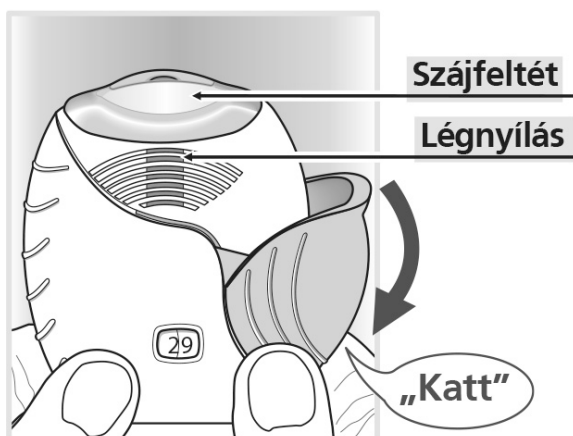
2. Hogyan kell előkészíteni egy adagot

Nyissa fel a fedelet, ha készen áll az adag alkalmazására. **Ne rázza fel az inhalátort!**

Húzza lefelé a fedelet addig, amíg egy **kattanást** hall.

A gyógyszer most készen áll a belégzésre. Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéséeként.

Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor Ön a **kattanó hangot** hallja, az inhalátor nem fog kibocsátani gyógyszert. Vigye vissza a készüléket a gyógyszerészhez, és kérjen tanácsot.



3. Hogyan lélegezze be a gyógyszert

Tartsa az inhalátort távolabb a szájától, és lélegezzen ki kényelmesen.

Ne lélegezzen vissza a készülékbe.

Vegye a szájfeltétet az ajkai közé, majd szorosan zárja össze körülötte az ajkait.

Ne zárja el ujjaival a légnyílást.

Vegyen egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetet. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).

- Vegye ki az inhalátort a szájából.
- Lélegezzen ki lassan és gyengéden.



Az adag belégzéséhez illessze ajkait a szájfeltét előformázott részére.

Ne zárja el ujjaival a légnyílást.

Nem feltétlenül fogja érezni a gyógyszer ízét, illetve bejutását akkor sem, ha helyesen használja az inhalátort.

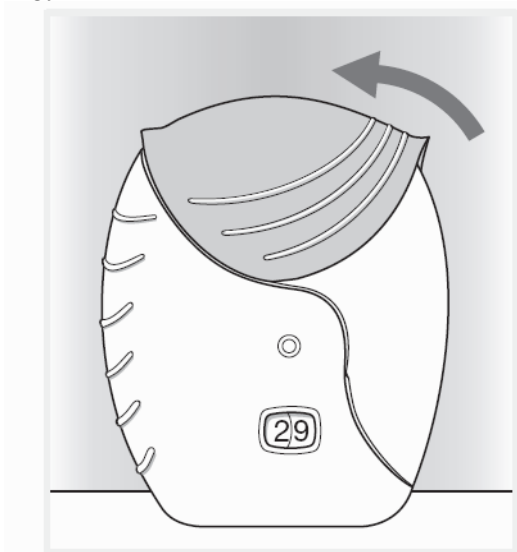
Ha meg kívánja tisztítani a szájfeltétet, használjon **száraz textíliát**, **mielőtt** lecsukja a fedelet.

4. Csukja be az inhalátort és öblítse ki a száját

Húzza felfelé a fedelet addig, amíg az el nem fedí a szájfeltétet.

Az inhalátor használata után öblítse ki a száját vízzel, de ne nyelje le a vizet.

Ez csökkenti a valószínűségét annak, hogy mellékhatásként fájdalmas elváltozások alakuljanak ki a szájban vagy a torokban.



4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegség súlyosbodása

A flutikazon-furoát/vilanterol nem használható akut asztmás tünetek kezelésére, amelyekhez rövid hatástartamú bronchodilatátor szükséges. A tünetek enyhítésére alkalmazott rövid hatástartamú rohamoldó bronchodilatátorok fokozódó használata a betegség kontrollszintjének romlását jelzi, és orvosi kivizsgálás szükséges.

A betegeknek nem szabad abbahagyniuk az asztma, illetve flutikazon-furoát/vilanterollal történő kezelését orvosi felügyelet nélkül, mert a tünetek a kezelés abbahagyását követően kiújulhatnak.

Asztmával kapcsolatos mellékhatások és exacerbációk fordulhatnak elő a flutikazon-furoát/vilanterol kezelés során. A betegeket arra kell kérni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztmás tünetek továbbra sem kontrolláltak vagy romlanak a Revinty Ellipta kezelés megkezdése után.

Paradox bronchospasmus

Paradox bronchospasmus alakulhat ki azonnal fokozódó zihálással a dózis belégzése után. Ezt azonnal rövid hatástartamú inhalációs bronchodilatátorral kell kezelni. A Revinty Ellipta alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget ki kell vizsgálni és szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni.

Cardiovascularis hatások

Cardiovascularis hatások, pl. szívritmuszavarok (pl. supraventricularis tachycardia és extrasystole) észlelhetők a szimpatomimetikus gyógyszereknél, köztük a Revinty Ellipta-nál. Egy közepesen súlyos COPD-ben szenvedő, olyan betegekkel végzett placebo-kontrollos vizsgálatban, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan a cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek, a flutikazon-furoátot/vilanterolt kapó betegeknél nem észlelték a cardiovascularis események kockázatának placebót kapókhoz viszonyított emelkedését (lásd 5.1 pont). Azonban a flutikazon-furoát/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni súlyos cardiovascularis betegségben, vagy szívritmuszavarok esetén, thyreotoxicosisban, kezeletlen hypokalaemiában szenvedő betegeknél és azoknál, akik hajlamosak az alacsony szérumszintre.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a 92/22 mikrogrammos dózist kell használni és a betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával kapcsolatos mellékhatásokat (lásd 5.2 pont).

A szisztémás kortikoszteroidok hatásai

Szisztémás hatások bármelyik inhalációs kortikoszteroidnál előfordulhatnak, különösen hosszú időtartamra rendelt nagy dózisok esetén. Ezek a hatások sokkal kisebb valószínűséggel alakulnak ki, mint az orális kortikoszteroidoknál. A lehetséges szisztémás mellékhatások közé tartozik a Cushing szindróma, cushingoid tünetek, mellékvesekéreg-szuppresszió, a csontok ásványianyag sűrűségének csökkenése, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, szürkehályog és glaucoma, valamint ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót, vagy agressziót (különösen gyermekeknél).

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni tüdőtuberculosisban vagy krónikus, illetve kezeletlen fertőzésben szenvedő betegeknél.

Látászavar

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be. Amennyiben a beteg olyan tünetekkel jelentkezik, mint például a homályos látás vagy egyéb látászavarok, fontolóra kell venni a beteg szemész szakorvoshoz történő utalását a lehetséges okok kivizsgálása céljából, amelyek között szerepelhet a szürkehályog, a glaukóma vagy olyan ritka betegségek, mint a centrális serosus chorioretinopathia (CSCR), amelyeket a szisztémás és helyi kortikoszteroid alkalmazása után jelentettek.

Hyperglycaemia

Cukorbetegknél jelentették a vércukorszint emelkedését, és ezt figyelembe kell venni a gyógyszer olyan betegeknek való rendelésekor, akiknél a kórtörténetben cukorbetegség szerepel.

Pneumonia COPD-s betegeknél

Az inhalációs kortikoszteroid kezelésben részesülő COPD-s betegeknél a pneumonia, beleértve a kórházi kezelést igénylő eseteket, incidenciájának növekedését figyelték meg. Néhány bizonyíték a pneumonia megnövekedett kockázatára utal nagyobb szteroid adagokat alkalmazó betegeknél, de ezt nem támasztotta alá egyértelműen az összes vizsgálat.

Nincsen egyértelmű klinikai bizonyíték arra, hogy az inhalációs kortikoszteroidokat tartalmazó gyógyszerek között különbség van a pneumonia kockázatának mértékében.

Az orvosoknak szem előtt kell tartaniuk a pneumonia lehetséges kialakulását COPD-s betegeknél, mert az ilyen fertőzések klinikai tüneteit a COPD exacerbatiói elfedhetik.

A pneumonia kockázati tényezői COPD-s betegeknél a dohányzás, előrehaladott kor, alacsony testtömegindex (BMI) és súlyos COPD.

A Revinty Ellipta 184/22 mikrogrammos hatáserőssége nem javallott COPD-ben. A 184/22 mikrogrammos dózis nem nyújt további előnyt a 92/22 mikrogrammos dózishoz képest, és fennáll a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával kapcsolatos mellékhatások fokozottabb kockázata (lásd 4.8 pont).

Pneumonia asztmás betegeknél

A pneumonia előfordulása asztmás betegeknél a nagyobb adagnál gyakori volt. A flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramm kombinációt alkalmazó asztmás betegeknél a pneumonia incidenciája numerikusan nagyobb volt, mint a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősséget vagy placebót alkalmazók esetében (lásd 4.8 pont). Nem azonosítottak kockázati tényezőket.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek a készítményt nem használhatják.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció klinikai dózisa mellett nem valószínű a klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatások kialakulása a belélegzett dózist követő alacsony plazmakoncentráció miatt.

Béta-blokkolókkal való kölcsönhatások

A béta₂-adrenerg blokkolók csökkenthetik vagy antagonizálhatják a béta₂-adrenerg agonisták hatását. A nem-szelektív és a szelektív béta₂-adrenerg blokkolók egyidejű alkalmazását kerülni kell, hacsak nincs meggyőző érv az alkalmazásukra.

CYP3A4-inhibitorokkal való kölcsönhatás

A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt gyorsan ürül a jelentős first pass metabolizmus útján, amelyet a CYP3A4 májenzim végez.

Óvatosság tanácsos az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ketokonazol-, ritonavir-, kobicisztát-tartalmú készítmények) egyidejű alkalmazása során, mert fennáll mind a flutikazon, mind a vilanterol emelkedett szisztémás expozíciójának veszélye. Az egyidejű alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a kezelés előnye jelentősebb, mint a szisztémás kortikoszteroid mellékhatásai miatt fennálló emelkedett kockázat. Ilyen esetben a betegeknél monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroid mellékhatásokat. Egy ismételt dózisos CYP3A4 gyógyszerinterakciós vizsgálatot végeztek flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval (184/22 mikrogrammos hatáserősséggel) és az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazzal (400 mg) egészséges személyek bevonásával. Az egyidejű alkalmazás a flutikazon-furoát átlagos $AUC_{(0-24)}$ -et 36%-kal, míg a C_{max} -ot 33%-kal fokozta. A flutikazon-furoát expozíció emelkedése a 0-24 órás szérumszint 27%-os csökkenésével járt együtt. Az egyidejű alkalmazás a vilanterol $AUC_{(0-t)}$ átlagértékét 65%-kal, míg C_{max} átlagértékét 22%-kal növelte. A vilanterol expozíció emelkedése nem mutatott összefüggést a β_2 -agonistákkal kapcsolatos mellékhatásokkal - a pulzusszám, a szérumszint, illetve a QTcF-intervallum.

P-glikoproteinnel való kölcsönhatás

A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. Egy egészséges személyeken végzett kliniko-farmakológiai vizsgálatban, amelyben vilanterolt adtak együtt az erős P-gp-val és a közepes hatású CYP3A4-gátló verapamillal, nem mutattak ki semmilyen jelentős hatást a vilanterol farmakokinetikájára. Specifikus P-gp-inhibitorral és flutikazon-furoáttal nem végeztek kliniko-farmakológiai vizsgálatokat.

Szimptomimetikus gyógyszerek

Egyéb szimpatomimetikus gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás (egymagában vagy kombinációs kezelés részeként) potencírozhatja a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció mellékhatásait. A Revinty Ellipta nem alkalmazható együtt egyéb hosszú hatástartamú β_2 -adrenerg agonistákkal vagy hosszú hatástartamú β_2 -adrenerg agonistákat tartalmazó gyógyszerekkel.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak olyan expozícióknál, amelyek klinikailag nem relevánsak. A flutikazon-furoát és a vilanterol terhes nőknél történő alkalmazására tekintetében nincsenek, vagy csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A flutikazon-furoát/vilanterol alkalmazása terhes nőknél csak abban az esetben mérlegelhető, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatnak okozott esetleges károsodás kockázatát.

Szoptatás

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a flutikazon-furoát vagy a vilanterol-trifenatát és/vagy metabolitjaik emberi anyatejbe történő kiválasztódásáról. Azonban, más kortikoszteroidokat és β_2 -agonistákat kimutattak az emberi anyatejben (lásd 5.3 pont). A szoptatott újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Revinty Ellipta alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a flutikazon-furoát/vilanterol terápiát, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre. Állatkísérletekben a flutikazon-furoát/vilanterol-trifenatát nem mutatott termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A flutikazon-furoát vagy a vilanterol nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval kapcsolatos mellékhatások gyakoriságát nagy asztma és COPD klinikai vizsgálatok adataiból határozták meg. Az asztma klinikai fejlesztési programban összesen 7034 beteget vontak be egy integrált mellékhatás-értékelésbe. A COPD klinikai fejlesztési programban pedig összesen 6237 beteget vontak be egy integrált mellékhatás-értékelésbe.

A flutikazon-furoáttal és a vilanterollal kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás és a nasopharyngitis volt. A pneumonia és a csonttörések kivételével az asztmás és a COPD-s betegek biztonságossági profilja hasonló volt. A klinikai vizsgálatokban gyakrabban figyeltek meg pneumóniát és csonttörést a COPD-s betegeknél.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági adatok csoportosítására az alábbi kategóriákat alkalmazták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben kerülnek ismertetésre.

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Pneumonia* Felső légúti fertőzések Bronchitis Influenza Száj- és torok-candidiasis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók beleértve anafilaxiát, angiooedemát, bőrküütést és csalánkiütést is.	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Tremor	Nagyon gyakori Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás (lásd 4.4 pont)	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Szorongás	Ritka
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	Extrasystolék Palpitációk Tachycardia	Nem gyakori Ritka Ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nasopharyngitis Paradox bronchospasmus Oropharyngealis fájdalom Sinusitis	Nagyon gyakori Ritka Gyakori

	Pharyngitis Rhinitis Köhögés Rekedtség	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia Hátfájás Csonttörések** Izomgörcsök	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Gyakori

*, ** lásd lent: "Válogatott mellékhatások leírása"

Válogatott mellékhatások leírása

*Pneumonia (lásd 4.4 pont)

A két egyforma, egy éves, a megelőző évben fellángolást mutató közepesen súlyos, illetve súlyos COPD-s (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV₁ átlagérték = 45%, standard deviáció (SD) = 13%) betegekkel (n = 3255) végzett vizsgálat integrált analízisében az 1000 betegre jutó pneumonia események száma az FF/VI 184/22 csoportban 97,9, az FF/VI 92/22 csoportban 85,7 és a VI 22 csoportban 42,3 volt. Súlyos pneumonia esetén az 1000 betegre jutó vonatkozó esetszám az előző sorrendben 33,6; 35,5 és 7,6 volt, míg nagyon súlyos pneumonia esetén az 1000 betegre jutó vonatkozó esetszám az FF/VI 184/22 csoportban 35,1; az FF/VI 92/22 csoportban 42,9, míg a VI 22 csoportban 12,1 volt. Végül, a halálos kimenetelű pneumonia esetek expozícióval korrigált száma az FF/VI 184/22 csoportban 8,8; az FF/VI 92/22 csoportban 1,5; míg a VI 22 csoportban 0 volt.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban (SUMMIT) közepesen súlyos COPD-ben (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV₁ átlagérték = 60%, standard deviáció (SD) = 6%) szenvedő olyan betegekkel, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek, az FF/VI, az FF, a VI, illetve a placebo csoportban a pneumonia előfordulási gyakorisága sorrendben az alábbi volt: nemkívánatos események (6%, 5%, 4%, 5%); súlyos nemkívánatos események (3%, 4%, 3%, 3%); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); az expozícióval korrigált ráták (1000 kezelési évre) az alábbiak voltak: nemkívánatos események (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); súlyos nemkívánatos események (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

Tizenegy asztmás betegeken (n = 7034) végzett vizsgálat integrált analízisében a pneumonia 1000 betegre számított incidenciája az FF/VI 184/22 csoportban 18,4; az FF/VI 92/22 csoportban 9,6; míg placebo csoportban 8,0 volt.

**Csonttörések

Két egyforma 12 hónapos vizsgálatban, összesen 3255 COPD-s beteg részvételével, a csonttörések incidenciája összességében alacsony volt valamennyi kezelési csoportban, de a Revinty Ellipta csoportban nagyobb (2%) incidenciát figyeltek meg, mint a 22 mikrogramm vilanterollal kezelt csoportban (<1%). Bár több csonttörést észleltek a Revinty Ellipta csoportban, mint a 22 mikrogramm vilanterollal kezelt csoportban, a kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések (pl. csigolyakompresszió/thoracolumbaris vertebrealis törések, csípő- és acetabularis törések) a Revinty Ellipta és a vilanterol kezelési kar betegeinek kevesebb, mint 1%-ánál fordultak elő.

A SUMMIT vizsgálatban a csonttöréssel járó eleséses események előfordulási gyakorisága az FF/VI, az FF, a VI és a placebo csoportban mindegyik vizsgálati karon 2% volt; az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések előfordulási gyakorisága mindegyik kar esetében 1%-nál alacsonyabb volt. Az expozícióval korrigált ráta (1000 kezelési évre) az összes csonttöréses eseményre

sorrendben 13,6, 12,8, 13,2 és 11,5 volt a megadott sorrendben, míg ugyanez az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések esetében sorrendben 3,4, 3,9, 2,4 és 2,1 volt.

Tizenegy, asztmában (7034 beteg) végzett vizsgálat integrált elemzésében a csonttörések incidenciája kevesebb, mint 1% volt, és rendszerint traumához társult.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek és jelek

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció túlادagolása az egyes hatóanyagok hatásainak megfelelő panaszokat és tüneteket mutathatja, köztük azokkal, amelyek egyéb béta₂-agonisták túlادagolása esetén észlelhetők és amelyek megfelelnek az ismert inhalációs kortikoszteroid csoporthatásoknak (lásd 4.4 pont).

Kezelés

A flutikazon-furoát/vilanterol túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteg tüneti kezelésben kell részesíteni, szükség szerinti megfelelő ellenőrzés mellett.

Kardioszelektív béta-blokádó csak olyan nagymértékű vilanterol túlادagolásból származó tünetek esetén kell mérlegelni, amelyek klinikailag jelentősek és nem reagálnak a tüneti kezelésre. Kardioszelektív béta-blokoló gyógyszereket óvatosan kell használni olyan betegeknél, akik kórtörténetében bronchospasmus szerepel.

A további kezelést a klinikai szükségletek, illetve a nemzeti toxikológiai központ ajánlásai szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható gyógyszerek. Adrenerg szerek és obstruktív légúti betegségekre ható egyéb szerek, ATC kód: R03AK10.

Hatásmechanizmus

A flutikazon-furoát és a vilanterol két gyógyszer-csoport (egy szintetikus kortikoszteroid és egy szelektív, hosszú hatástartamú béta₂-receptor agonista) képviselője.

Farmakodinámiás hatások

Flutikazon-furoát

A flutikazon-furoát egy erős gyulladáscsökkentő hatással rendelkező szintetikus trifluórozott kortikoszteroid. A pontos hatásmechanizmus, amelyen keresztül a flutikazon-furoát hatást gyakorol az asztmára és a COPD-re, nem ismert. A kortikoszteroidok széles hatáskörben befolyásolnak sokféle sejtípust (pl. eozinofilek, makrofágok, limfociták) és mediátorokat (pl. gyulladási folyamatokban szerepet játszó citokinek és kemokinek).

Vilanterol-trifenatát

A vilanterol-trifenatát egy szelektív, hosszú hatástartamú béta₂-adrenerg agonista (LABA).

A béta₂-adrenoreceptor agonista gyógyszerek, köztük a vilanterol-trifenatát farmakológiai hatásai legalább részben az intracelluláris adenilát-cikláz stimulálására vezethetők vissza, amely enzim az adenzin-trifoszfát (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin-monofoszfáttá (ciklikus AMP) való átalakulását katalizálja. A megnövekedett ciklikus AMP-szint ellazítja a hörgő simaizomzatát és gátolja az azonnali túlérzékenységi reakció mediátorainak felszabadulását a sejtekből, különösen a hízósejtekből.

Molekuláris interakciók állnak fenn a kortikoszteroidok és a LABA-k között, amikor a szteroidok aktiválják a béta₂-receptor géneket, növelik a receptorok számát és érzékenységét, valamint a LABA-k fokozzák a glükokortikoid receptorok érzékenységét a szteroidfüggő aktiválás iránt és növelik a sejtben a nukleáris transzlokációt. Ezek a szinergista kölcsönhatások tükröződnek a fokozott gyulladáscsökkentő hatásban, amelyet in vitro és in vivo is igazoltak több olyan gyulladással járó sejtben, amelyek relevánsak mind az asztma, mind pedig a COPD patofiziológiájában. COPD-s betegek perifériás véreinek mononukleáris sejtjeiben nagyobb gyulladáscsökkentő hatást észleltek klinikai dózissal elért koncentrációkban a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció mellett, mint a flutikazon-furoát monoterápiával. A LABA összetevő fokozott gyulladáscsökkentő hatása hasonló volt az egyéb ICS/LABA kombinációkkal elérthez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Asztma

Három különböző időtartamú fázis III, randomizált, kettősvak vizsgálatban (HZA106827, HZA106829 és HZA106837) értékelték a flutikazon-furoát/vilanterol biztonságosságát és hatásosságát perzisztáló asztmás felnőtt és serdülőkorú betegeken. Minden beteg ICS-t (inhalációs kortikoszteroidot) használt LABA-val vagy anélkül legalább 12 hétig az 1. vizit előtt. A HZA106837 vizsgálatban minden betegnél legalább egy per os kortikoszteroid kezelést igénylő exacerbáció fordult elő, az 1. vizit előtti évben. A HZA106827 vizsgálat 12 hetes időtartamú volt és a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség (n=201), valamint a 92 mikrogramm FF (flutikazon-furoát) (n=205) dózis hatásosságát értékelte placebóval összehasonlítva (n=203), mindegyiket naponta egyszer adagolva. A HZA106829 egy 24 hetes időtartamú vizsgálat volt, amely a flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos hatáserősség (n=197) és a 184 mikrogrammos FF dózis (n=194) hatásosságát értékelte naponta egyszeri alkalmazással, a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP-vel (n=195) összehasonlítva.

A HZA106827/HZA106829 vizsgálatban a kiegészített elsődleges (co-primary) végpont a kiindulási klinikai vizitól a vizsgálat végéig terjedő időszak (bronchodilatátor alkalmazás és dózis előtti) FEV₁ érték változása minden betegnél, valamint egy beteg alcsoportban a FEV₁ sorozatmérések súlyozott átlaga 0-24 órán át a dózis alkalmazása után, a kezelési időszak végén. A statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányának alapállapottól való változása volt a kezelés során. E vizsgálatok elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos végpontjait az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat – Az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontok eredményei a HZA106827 és a HZA106829 vizsgálatban

A vizsgálat száma	HZA106829		HZA106827	
Az FF/VI* kezelés során alkalmazott dózissai (mikrogrammok)	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FF 184 naponta egyszer	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FP 500 naponta kétszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs FF 92 naponta egyszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs placebo naponta egyszer
Az adagolási intervallum végén mért FEV₁ LOCF (last observation carried forward - hiánypótlás az utolsó megfigyelt értékkel) változása az alapértéktől				

A vizsgálat száma	HZA106829		HZA106827	
Kezelési különbség	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P érték	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,405	p < 0,001
(95% CI)	(108; 277)	(127; 294)	(-48; 120)	(87; 258)
FEV₁ sorozatmérések súlyozott átlaga az adagolást követő 0-24 órában				
Kezelési különbség	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P érték	p = 0,048	p = 0,003	p = 0,06	p < 0,001
(95% CI)	(1; 270)	(73; 339)	(-5; 236)	(178; 426)
A rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszak százalékos arányának változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P érték	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)
A 24 órás tünetmentes időszak százalékos értékének változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P érték	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)
A délelőtti kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	33,5 l/perc	32,9 l/perc	14,6 l/perc	33,3 l/perc
P érték	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)
A délutáni kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól				
Kezelési különbség	30,7 l/perc	26,2 l/perc	12,3 l/perc	28,2 l/perc
P érték	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=flutikazon-furoát/vilanterol

A HZA106837 vizsgálatban változó kezelési időtartamok szerepeltek (a legrövidebb 24 héttől a leghosszabb 76 hétig; a betegek többségét legalább 52 héten át kezelték). A HZA106837 vizsgálatban a betegeket vagy a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősségét [n= 1009], vagy a 92 mikrogramm FF dózist kapó csoportba (n = 1010) sorolták; mindkét csoport naponta egyszer alkalmazta a gyógyszerét. A HZA106837 vizsgálat elsődleges végpontja az első súlyos asztma exacerbációig terjedő időtartam volt. A súlyos asztma exacerbáció definíció szerint az asztma olyan fokú romlását jelenti, amely szisztémás kortikoszteroid alkalmazását igényelte legalább 3 napon át, vagy a szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő asztma miatti hospitalizációt, illetve sürgősségi osztályon történő ellátást tett szükségessé. Az adagolási intervallum végén mért FEV₁ alapértéktől történő korrigált átlagos változását szintén értékelték másodlagos végpontként.

A HZA106837 vizsgálatban a súlyos asztma exacerbáció kockázata a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősségét alkalmazó betegeknél 20%-kal csökkent a 92 mikrogramm FF monoterápiával szemben (relatív házár 0,795; p = 0,036; 95% CI (0,642; 0,985)). A súlyos asztma exacerbáció rátája betegenként és évenként 0,19 volt a 92 mikrogramm FF csoportban (kb. 5 évente 1), míg 0,14 a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban (kb. 7 évente 1). Az exacerbációs ráta a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban a 92 mikrogramm FF-hez képest 0,755 volt (95% CI, 0,603; 0,945). Ez a súlyos asztma exacerbációs ráta 25%-os csökkentését jelenti a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban a 92 mikrogramm FF csoporthoz képest (p = 0,014). A flutikazon-furoát/vilanterol 24 órás bronchodilatátor hatása az egyéves kezelési időszak egésze alatt fennmaradt, és a hatásosság csökkenésére nem volt bizonyíték (nem volt tachyphylaxis). A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége következetesen 83-95 ml-es javulást mutatott az adagolási intervallum végén mért FEV₁ értékben a 12., 36. és 52. héten és a végpontban a 92 mikrogramm FF-hez képest (p < 0,001 95% CI 52, 126 ml a végpontban). A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 csoportban a betegek 44%-ának állapota jól kontrollált volt (ACQ7 ≤ 0,75) a vizsgálat végén, szemben a 92 mikrogramm FF csoport betegeinek 36%-ával (p < 0,001 95% CI, 1,23; 1,82).

Szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett összehasonlító vizsgálatok

Egy 24 hetes vizsgálatban (HZA113091) perzisztáló asztmás felnőtt és serdülőkorú betegek esetében mind a naponta egyszer, este alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség, mind pedig a naponta kétszer adott szalmeterol/FP 50/250 mikrogrammos hatáserősség javulást eredményezett a légzésfunkcióban az alapállapothoz képest. A 0-24 órás FEV₁ súlyozott átlagérték kezeléssel elért emelkedésének korrigált átlaga 341 ml (flutikazon-furoát/vilanterol), illetve 377 ml (szalmeterol/FP) volt, amely mindkét kezelés esetében a légzésfunkció általános javulását igazolta 24 órán át. A csoportok közötti 37 ml-es korrigált átlagos kezelési különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($p = 0,162$). Az adagolási intervallum végén mért FEV₁ mérésben résztvevő betegek a flutikazon-furoát/vilanterol csoportban 281 ml-es LS változás átlagértéket értek el az alapértékhez képest, míg a szalmeterol/FP csoportban a változás 300 ml-es volt (a korrigált átlagérték 19 ml-es különbsége (95% CI: -0,073; 0,034) statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,485$)).

Egy randomizált, kettősvak, párhuzamos csoportos, 24 hetes vizsgálatot (201378) végeztek a naponta egyszer alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 non-inferioritásának igazolására (-100 ml eltérést használva az adagolási intervallum végén mért FEV₁-re) a naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250-nel szemben olyan felnőtteknél és serdülőknél ($N = 1504$), akiknél az asztma egy 4 hetes, nyílt elrendezésű, naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250 kezelést követően jól kontrollált volt. A naponta egyszer alkalmazott FF/VI csoportba randomizált betegeknél a légzésfunkció a naponta kétszer szalmeterol/FP csoportba randomizált betegekéhez hasonló szinten maradt [a mélyponti FEV₁ érték különbsége +19 ml volt (95% CI: -11, 49)].

Nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat a szalmeterol/FP-vel, illetve más ICS/LABA kombinációkkal az asztma exacerbációkra gyakorolt hatások megfelelő összehasonlítására.

Flutikazon-furoát monoterápia

Egy 24 hetes randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat (FFA112059) értékelte a naponta egyszer alkalmazott 92 mikrogramm FF ($n = 114$) és 250 mikrogramm FP ($n = 114$) versus placebo ($n = 115$) hatáserősségét perzisztáló asztmában szenvedő felnőtt és serdülőkorú gyermekeknél. Minden betegnek stabil ICS dózisokat kellett kapnia legalább 4 hétig az 1. vizit előtt (szűrővizsgálat) és a LABA-k alkalmazása tilos volt az 1. vizitet megelőző 4 héten belül. Az elsődleges hatáserősségi végpont az adagolási intervallum végén (bronchodilatátor és dózis alkalmazása előtt) mért FEV₁ érték alapértékhez képest bekövetkező változása volt a kezelési időszak végén. A statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányának változása volt az alapállapottól a 24 hetes kezelési időszak során. A 24 hetes időpontban az FF 146 ml-rel (95% CI 36, 257 ml, $p = 0,009$), míg az FP 145 ml-rel növelte az adagolási intervallum végén mért FEV₁-et (95% CI 33, 257 ml, $p = 0,011$) a placebohoz képest. Az FF 14,8%-kal (95% CI 6,9; 22,7; $p < 0,001$) és az FP 17,9%-kal (95% CI 10,0; 25,7; $p < 0,001$) egyaránt növelte a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányát a placebohoz képest.

Allergén-provokációs vizsgálat

A 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol bronchoprotektív hatását a belélegzett allergénre adott korai és késői asztmás válaszcímre egy ismételt dózisos, placebo-kontrollos, négy csoportos, keresztezett elrendezésű vizsgálat (HZA113126) értékelte enyhe asztmás betegeknél. A betegeket a naponta egyszer alkalmazott 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, 92 mikrogrammos FF, 22 mikrogrammos vilanterol, illetve placebo-csoport valamelyikébe randomizálták 21 napra, amelyet 1 órával az utolsó adag alkalmazása után antigén-provokáció követett. Allergénként házi poratkát, macskakorpát és nyírfa pollent használtak. A válogatás alapjául az egyéni szűrővizsgálatok szolgáltak. A FEV₁ sorozatméréseket az allergén-provokáció előtti, fiziológiás sóoldat adása után mért értékekkel (alapértékek) hasonlították össze. Összességében a legnagyobb hatást a korai asztmás reakcióra a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol esetében észlelték az önmagában adott 92 mikrogrammos FF-al, illetve a 22 mikrogrammos vilanterollal szemben. Mind a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, mind a 92 mikrogrammos FF gyakorlatilag teljesen meggátolta a késői asztmás választ az önmagában adott vilanterolhoz képest. A 22. napon végzett metakolin-provokáció értékelése alapján az FF és a vilanterol monoterápiával

összehasonlítva a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol kombináció szignifikánsan nagyobb védelmet biztosított az allergén által kiváltott bronchiális hiperreaktivitással szemben.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Revinty Ellipta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően asztmában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A flutikazon-furoát és a vilanterol abszolút biohasznosulása flutikazon-furoát/vilanterol kombináció formájában történő inhalációs alkalmazás esetén 15,2%, illetve 27,3% a megadott sorrendben. Mind a flutikazon-furoát, mind pedig a vilanterol per os biohasznosulása alacsony volt (átlagban 1,26% és < 2% a megadott sorrendben). Tekintettel erre az alacsony szisztémás expozícióra, a flutikazon-furoát és a vilanterol szisztémás expozíciója az inhalációt követően elsősorban a tüdőbe jutó belélegzett rész abszorpciójából származik.

Eloszlás

Intravénás adagolást követően mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol nagymérvű eloszlást mutat; megoszlási térfogatuk átlagértéke dinamikus egyensúlyi (steady state) állapot esetén 661 l, illetve 165 l a megadott sorrendben.

Mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol kismértékben kötődik a vörös vértestekhez. Az in vitro plazmafehérje kötődés a humán plazmában a flutikazon-furoát esetében > 99,6%, míg a vilanterol esetében 93,9%. Az in vitro plazmafehérje-kötődés mértéke vese- vagy májkárosodott betegeknél nem csökkent. A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, azonban nem valószínű, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció egyidejű alkalmazása P-gp-inhibitorokkal megváltoztatja a flutikazon-furoát vagy a vilanterol szisztémás expozícióját, mivel mindkettő jól felszívódó molekula.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol metabolizmus fő útjait elsősorban a CYP3A4 katalizálja.

A flutikazon-furoát elsősorban az S-fluorometil-karbotioát csoport hidrolízisén át metabolizálódik jelentősen csökkent kortikoszteroid aktivitású metabolitokká. A vilanterol főként O-dezalkileződéssel metabolizálódik többféle metabolitá, amelyek jelentősen csökkent béta₁- és béta₂-agonista aktivitással rendelkeznek.

Elimináció

Per os alkalmazást követően a flutikazon-furoát az emberi szervezetben főként metabolizmus útján, csaknem teljes mértékben a széklettel ürülő metabolitok formájában választódott ki. A radioaktív jelzéssel ellátott dózis kevesebb, mint 1%-a eliminálódott a vizelettel.

Egy radioaktív jelzéssel ellátott hatóanyaggal végzett humán vizsgálatban per os alkalmazást követően a vilanterol főként metabolizmus útján eliminálódott, amelyet metabolitok kiválasztódása követett a vizeletben és a székletben (a radioaktív jelzéssel ellátott dózis kb. 70%-a, illetve 30%-a a megadott sorrendben). A vilanterol látszólagos plazma eliminációs félideje a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció egyszeri adaggal végzett belélegzését követően átlagban 2,5 óra volt. A vilanterol effektív akkumulációs félideje 25 mikrogrammos ismételt vilanterol dózisos inhalációjából meghatározva asztmás betegeknél 16,0 óra, COPD-s betegeknél 21,3 óra volt.

Gyermekek és serdülők

Serdülőknél (12 éves és idősebb életkorban) nincs ajánlott dózismódosítás.

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció farmakokinetikáját 12 év alatti betegeknél nem vizsgálták. A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Speciális populációk

Idős (65 év feletti) betegek

Az életkor hatását a flutikazon-furoát és a vilanterol farmakokinetikájára COPD-s és asztmás betegeknél végzett fázis III vizsgálatokban határozták meg. Nem észleltek bizonyítékot az életkor (12-84 év) flutikazon-furoát és vilanterol farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról asztmás betegeknél.

Asztmás és COPD-s betegeknél nincs dózismódosításra vonatkozó ajánlások.

Vesekárosodás

A flutikazon-furoát/vilanterol egy klinikai farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance < 30 ml) az egészséges személyekkel összehasonlítva nem vezetett jelentősen magasabb flutikazon-furoát vagy vilanterol expozícióhoz, illetve kifejezettebb szisztémás kortikoszteroid vagy béta₂-agonista hatásokhoz.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

A hemodialízis hatásait nem vizsgálták.

Májkárosodás

A flutikazon-furoát/vilanterol 7 napos ismételt adagolását követően a flutikazon-furoát szisztémás expozíciója emelkedett (az AUC₍₀₋₂₄₎ mérése alapján májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A, B vagy C) az egészséges személyekhez képest legfeljebb háromszorosára. Közepesen súlyos májkárosodás (Child-Pugh B; flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos hatáserősség) esetén a szérumban a kortizolszintje 34%-kal volt alacsonyabb, mint egészséges önkénteseknél. A dózissal korrigált flutikazon-furoát szisztémás expozíció hasonló volt a közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegeknél.

A flutikazon-furoát/vilanterol 7 napos ismételt adagolását követően enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) a vilanterol szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) nem emelkedett.

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációnak enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (22 mikrogramm vilanterol), illetve súlyos májkárosodásban (12,5 mikrogramm vilanterol) az egészséges személyekhez képest nem voltak klinikailag releváns hatásai a szisztémás béta-adrenerg hatásokra (pulzusszám vagy szérumban a káliumszint).

Egyéb speciális betegcsoportok

A flutikazon-furoát kelet-ázsiai, japán és délkelet-ázsiai asztmás betegeknél (a betegek 12-13%-a) becsült AUC₍₀₋₂₄₎ értéke átlagban 33%-53%-kal volt magasabb az egyéb rasszhoz tartozóknál. Azonban nem volt bizonyíték arra, hogy az ebben a populációban megfigyelt nagyobb szisztémás expozíciónak nagyobb hatása lenne a 24 órás vizelet kortizol kiválasztására. Átlagban az ázsiai származású betegeknél a vilanterol C_{max} előrejelzett értéke 220-287%-kal magasabb és az AUC₍₀₋₂₄₎ hasonló, mint az egyéb rasszokhoz tartozóké. Azonban nem volt bizonyíték arról, hogy a magasabb vilanterol C_{max} érték klinikailag jelentős hatást gyakorolt a pulzusszámra.

Nem, testtömeg és BMI

Nem volt bizonyíték arra, hogy a nem, a testtömeg és a BMI (testtömeg index) befolyásolná a flutikazon-furoát farmakokinetikáját 1213 asztmás betegen (712 nő) rendelkezésre álló fázis III adatok populáció-farmakokinetikai elemzése alapján.

Nem volt bizonyíték arra, hogy a nem, a testtömeg és a BMI (testtömeg index) befolyásolná a vilanterol farmakokinetikáját 856 asztmás beteg (500 nő) fázis III adatok populáció-farmakokinetikai elemzése alapján.

A nem, a testtömeg és a BMI alapján nem szükséges dózismódosítás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A flutikazon-furoát, illetve a vilanterol esetében preklinikai vizsgálatokban megfigyelt farmakológiai és toxikológiai hatások jellemzően olyanok voltak, amelyeket a glükokortikoidokkal, illetve a béta₂-agonistákkal hoztak összefüggésbe. A flutikazon-furoát és a vilanterol kombinációja nem vezetett jelentős, új toxicitáshoz.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Flutikazon-furoát

A flutikazon-furoát nem volt genotoxikus a vizsgálatok standard sorozatában, valamint nem mutatott karcinogenitást patkányokon és egereken élethosszig tartó inhalációs vizsgálatokban az ajánlott maximális humán dózishoz hasonló expozícióknál.

Vilanterol-trifenatát

Genotoxicitási vizsgálatokban a vilanterol (alfa-fenilcinnamátként) és a trifenilecetsav nem volt genotoxikus, jelezve, hogy a vilanterol (trifenatát formájában) nem jelent humán genotoxicitási kockázatot.

A más béta₂-agonistákon megfigyeltekkel összhangban a vilanterol-trifenatát élethosszig tartó inhalációs vizsgálataiban nőstény patkányokon és egereken proliferatív hatásokat okozott a reprodukció szervrendszerben és a patkányok agyalapi mirigyében. Patkányokon és egereken a maximális ajánlott humán dózist az AUC alapján 2, illetve 30-szoros mértékben meghaladó expozíció esetén nem figyeltek meg emelkedést a daganatok incidenciájában.

Reproduktív toxicitás

Flutikazon-furoát

A flutikazon-furoát vilanterollal kombinációban végzett inhalációs alkalmazását követően patkányokon megfigyelt hatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket az önmagában adott flutikazon-furoáttal megfigyeltek.

A flutikazon-furoát patkányokban és nyulakban nem volt teratogén, de patkányokban késleltette a fejlődést és nyulakban az anyára nézve toxikus dózisoknál abortuszt okozott. Nem észleltek fejlődést befolyásoló hatást patkányokon az AUC alapján a maximális humán dózist kb. háromszorosan meghaladó expozícióknál.

Vilanterol-trifenatát

A vilanterol-trifenatát patkányokon nem volt teratogén. Nyulakon végzett inhalációs vizsgálatokban a vilanterol-trifenatát a más béta₂-agonistákéhoz hasonló hatásokat okozott (ajakhasadék, szemhéjsüllyedés, sternális lécek kóros egyesülése és végtag flexio/malrotatio). Szubkután adagolás mellett az AUC alapján a maximális humán dózist 84-szer meghaladó expozícióknál nem észleltek hatásokat.

Sem a flutikazon-furoát, sem a vilanterol-trifenatát nem gyakorolt káros hatást patkányokon a fertilitásra és a pre-, illetve s postnatalis fejlődésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Felhasználhatósági időtartam a tálca felnyitását követően: 6 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben való tárolás esetén az inhalátort legalább egy órával a használata előtt hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében.

A tálca első felnyitása utáni 6 héten belül a gyógyszert fel kell használni.

Írja fel az inhalátor megsemmisítésének dátumát a címkére, az erre a célra szolgáló területre. Az időpontot azonnal fel kell írni, amint az inhalátort eltávolítják a tálcából.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése

Az inhalátor világosszürke színű, sárga szájfeltéttel és egy adagszámlálóval ellátva, nedvszívó tasakkal ellátott laminált fóliatálcába csomagolva. A tálca egy lehúzható fóliafedéllel van lezárva.

Az inhalátor két - 14 vagy 30 adagos - alumíniumfólia laminátumcsíkot tartalmaz.

Az inhalátor egy több alkatrészből álló eszköz, amely polipropilénből, nagysűrűségű polietilénből, polioximetilénből, polibutilén-tereftalátból, akrilonitril-butadién-sztirolból, polikarbonátból és rozsdamentes acélból áll.

Az inhalátor 14 vagy 30 adagos kiserelésben áll rendelkezésre. A gyűjtőcsomagolás 3 x 30 adagos inhalátorokat tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A használati utasítást lásd a 4.2 pontban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Nagy-Britannia.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

EU/1/14/929/006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS
HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Harmire Road,
Barnard Castle,
County Durham DL12 8DT,
Nagy-Britannia.

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
---------------	----------------------

Egy végleges klinikai vizsgálati jelentés benyújtása az intervenció, forgalomba hozatali engedély megadását követő biztonságossági vizsgálatról a pneumonia kockázatával kapcsolatban az asztma kezelésében a Revinty Ellipta-val más ICS/LABA FDC gyógyszerekkel összehasonlítva, egy, a Bizottsággal egyeztetett protokollnak megfelelően.	2018. június 30.
--	------------------

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (CSAK EGYSZERI ADAGOS CSOMAGOLÁSOK ÉS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)

92/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revinty Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
flutikazon-furoát/vilanterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

92 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifűjt adagonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és magnézium-sztearátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.

14 adag

30 adag

3x30 adag

1 db 14 adagos inhalátor

1 db 30 adagos inhalátor

Gyűjtőcsomagolás: 90 adagos (3 x 30 adagos) csomagolás

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra, NAPONTA EGYSZER

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Nagy-Britannia.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

EU/1/14/929/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revinty ellipta 92:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (CSAK EGYSZERI ADAGOS CSOMAGOLÁSOK ÉS GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)

184/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revinty Ellipta 184 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
flutikazon-furoát/vilanterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

184 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifűjt adagonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és magnézium-sztearátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.

14 adag

30 adag

3x30 adag

1 db 14 adagos inhalátor

1 db 30 adagos inhalátor

Gyűjtőcsomagolás: 90 adagos (3 x 30 adagos) csomagolás

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra, NAPONTA EGYSZER

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Nagy-Britannia.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

EU/1/14/929/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revinty ellipta 184:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBÜLSŐ KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL - CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****92/22 mikrogramm****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revinty Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
flutikazon-furoát/vilanterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

92 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifújt adagonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és magnézium-sztearátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 adag
1 db 30 adagos inhalátor
A gyűjtőcsomagolás összetevői külön-külön nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra, NAPONTA EGYSZER
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Nagy-Britannia.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/929/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

revinty ellipta 92:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBÜLSŐ KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL - CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)****184/22 mikrogramm****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revinty Ellipta 184 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
flutikazon-furoát/vilanterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

184 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifűjt adagonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és magnézium-sztearátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 adag
1 db 30 adagos inhalátor
A gyűjtőcsomagolás összetevői külön-külön nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra, NAPONTA EGYSZER
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Nagy-Britannia.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/929/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revinty ellipta 184:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA CÍMKESZÖVEGE

92/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revinty Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GSK logo

Glaxo Group Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ne nyissa fel, amíg fel nem készült az alkalmazásra.

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

14 adag

30 adag

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA CÍMKESZÖVEGE

184/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revinty Ellipta 184 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
flutikazon-furoát/vilanterol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GSK logo
Glaxo Group Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ne nyissa fel, amíg fel nem készült az alkalmazásra.
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

14 adag
30 adag

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ESZKÖZ CÍMKESZÖVEGE

92/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Revinty Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

Inhalációs alkalmazásra

2. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

Megsemmisítés dátuma:

3. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

4. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

14 adag

30 adag

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ESZKÖZ CÍMKESZÖVEGE

184/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Revinty Ellipta 184 mikrogramm/22 mikrogramm inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

Inhalációs alkalmazásra

2. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

Megsemmisítés dátuma:

3. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

4. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

14 adag

30 adag

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Revinty Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por Revinty Ellipta 184 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revinty Ellipta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revinty Ellipta alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Revinty Ellipta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revinty Ellipta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
Használati útmutató lépésről lépésre

1. Milyen típusú gyógyszer a Revinty Ellipta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revinty Ellipta két hatóanyagot – flutikazon-furoátot és vilanterolt – tartalmaz. A Revinty Ellipta két hatáserősségben kerül forgalomba: 92 mikrogramm flutikazon-furoát/22 mikrogramm vilanterol, valamint 184 mikrogramm flutikazon-furoát/22 mikrogramm vilanterol.

A 92/22 mikrogrammos hatáserősséget felnőtteknél krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére, továbbá felnőtteknél és 12 éves és idősebb serdülőknél **asztma** kezelésére alkalmazzák.

A 184/22 mikrogrammos hatáserősséget felnőtteknél és 12 éves és idősebb serdülőknél **asztma** kezelésére alkalmazzák.

A Revinty Ellipta-t napi rendszerességgel kell alkalmazni és nem csak akkor, amikor Önél légszűri panaszok vagy az asztma, illetve a COPD egyéb tünetei jelentkeznek. Nem alkalmazható azonnal, rohamszerűen jelentkező légszűri vagy sípoló légszűri enyhítésére. Ha Önél ilyenfajta roham lép fel, Önnek gyors hatású inhalátort (pl. szalbutamol) kell alkalmaznia.

A flutikazon-furoát a kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyeket gyakran csak szteroidoknak neveznek. A kortikoszteroidok gyulladáscsökkentők. Enyhítik a tüdőben a kis légutak duzzanatát és irritációját, így fokozatosan enyhítik a légszűri panaszokat. A kortikoszteroidok segítenek az asztmás rohamok és a COPD romlásának megelőzésében is.

A vilanterol a hosszú hatástartamú hörgőtágítóknak (bronhodilatátoroknak) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A tüdőben ellazítja a kis légutak izmait. Ezáltal segít a légutak megnyitásban, és megkönnyíti a levegő be- és kijutását a tüdőben. Rendszeres használata esetén elősegíti a kis légutak nyitva maradását.

Amikor Ön ezt a két hatóanyagot rendszeresen együtt alkalmazza, jobban segítenek légzési panaszainak kontroll alatt tartásában, mint a két hatóanyag külön-külön.

Az **asztma** egy súlyos, hosszantartó tüdőbetegség, amelyben a kis légutak izomzata összehúzódik (*bronhokonstriktió*), megduzzad és irritáció (*gyulladás*) lép fel. A tünetek (amelyek közé a légszomj, a nehézlégzés, a mellkasi szorító érzés és a köhögés tartozik) kialakulnak, majd elmúlnak.

A **krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)** súlyos, krónikus tüdőbetegség, amelyben a légutak gyulladtak és megvastagodnak. A tünetek közé tartozik a légszomj, a köhögés, a kényelmetlen mellkasi érzés és a nyák felköhögése. A Revinty Ellipta-ról kimutatták, hogy csökkenti a COPD-s tünetek fellángolásait.

2. Tudnivalók a Revinty Ellipta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Revinty Ellipta-t

- ha **allergiás** a flutikazon-furoátra, a vilanterolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha úgy gondolja, hogy ez fennáll az Ön esetében, **ne alkalmazza a Revinty Ellipta-t**, amíg nem beszélt kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revinty Ellipta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Önnek **májbetegsége** van, mivel Önnél nagyobb a valószínűsége a mellékhatások kialakulásának. Amennyiben Ön közepesen súlyos, illetve súlyos májbetegségben szenved, kezelőorvosa az Ön kezelését a Revinty Ellipta alacsonyabb hatásereőségével (naponta egyszer 92/22 mikrogramm) végzi.
- ha **szívpanaszai** vannak vagy **magas a vérnyomása**.
- ha **tüdőtuberkulózis** (tbc-je) vagy bármilyen régebb óta fennálló, illetve kezeletlen fertőzése van.
- ha **kórtörténetében cukorbetegség** szerepel.
- ha **pajzsmirigy problémái** vannak.
- ha **alacsony a káliumszint** az Ön vérében.
- ha **homályos látás** vagy egyéb látászavar jelentkezik.

Beszéljen kezelőorvosával a gyógyszer alkalmazása előtt, ha Ön úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik Önre.

Azonnal jelentkező légzési nehézségek

Ha légzése romlik vagy sípoló légzése fokozódik közvetlenül a Revinty Ellipta alkalmazása után, **hagyja abba az alkalmazását**, és azonnal **kérjen orvosi segítséget**.

Tüdőfertőzés

Ha Ön COPD kezelésére alkalmazza ezt a gyógyszert, Ön ki lehet téve a tüdőgyulladás (pneumónia) fokozott kockázatának. Tekintse át a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontban azokat a tüneteket, amelyekre figyelnie kell, amíg a gyógyszert alkalmazza. Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen hamar csak lehetséges, ha Önnél ezen tünetek bármelyike kialakulna.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem javallott 12 éven aluli gyermekeknél asztma kezelésére, illetve bármely életkorú gyermekeknél és serdülőknél COPD kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Revinty Ellipta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják e gyógyszer hatását, vagy növelik annak a valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki.

Közéjük tartoznak az alábbiak:

- béta-blokkolók, pl. metoprolol, amelyet **magas vérnyomás** vagy **szívbetegség** kezelésére alkalmaznak.
- ketokonazol, amelyet **gombás fertőzések** kezelésére alkalmaznak.
- ritonavir, vagy kobicisztát, amelyet **HIV-fertőzés** kezelésére alkalmaznak.
- hosszú hatástartamú béta₂-adrenerg agonisták, pl. szalmeterol.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, ha Ön a fenti gyógyszerek bármelyikét alkalmazza. Kezelőorvosa rendszeres, gondos kivizsgálásnak vetheti alá Önt, amennyiben e gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek fokozhatják a Revinty mellékhatásait.

Terhesség

A Revinty Ellipta terhes nőknél történő alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha a kezelés várható előnyei meghaladják a kockázatokat.

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe, ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Ha Ön szoptat, **beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt alkalmazni kezdené a Revinty Ellipta-t.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy ez a gyógyszer befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Revinty Ellipta laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban más figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra vagy tejfehérjére érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Revinty Ellipta-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A Revinty Ellipta adagja

Asztma

Asztmában az **ajánlott adag** naponta egyszer egy belégzés (92 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol) a nap azonos szakaszában.

Ha súlyos asztmában szenved, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek a nagyobb hatáserősséget (184 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol) kell belelegeznie. Ennek az adagja szintén naponta egyszer egy belégzés a nap azonos szakaszában.

COPD

A COPD kezelésére **ajánlott adag** egy belégzés (92 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol) naponta egyszer a nap azonos időszakában.

A Revinty Ellipta nagyobb hatáserőssége nem alkalmas a COPD kezelésére.

Alkalmazza rendszeresen a Revinty Ellipta-t, minden nap, a nap azonos időszakában, mert hatása 24 órán át tart.

Nagyon fontos, hogy minden nap alkalmazza ezt a gyógyszert kezelőorvosa utasításai szerint. Ez elősegíti azt, hogy Ön éjjel-nappal tünetmentes legyen.

A Revinty Ellipta nem alkalmazható azonnal, rohamszerűen kialakuló légszomj vagy sípoló légzés enyhítésére. Ha Önnél ilyenfajta roham lép fel, Önnel gyors hatású inhalátort kell alkalmaznia (pl. szalbutamolt).

Ha Önnel a szokásosnál gyakrabban támad légszomja vagy sípoló légzése, vagy ha gyakrabban használ gyors hatású inhalátort, forduljon kezelőorvosához.

Hogyan kell alkalmazni a Revinty Ellipta-t

Teljes információért lásd a „Használati útmutató lépésről lépésre” részt a beteg tájékoztató 6. pontja után.

A Revinty Ellipta-t nem kell használatra előkészítenie semmilyen speciális módon, még az első alkalmazás esetén sem.

Ha nem javulnak a tünetei

Ha tünetei (légszomj, sípoló légzés, köhögés) nem javulnak, vagy romlanak, vagy ha gyakrabban alkalmazza a gyors hatású inhalátort:

a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Revinty Ellipta-t alkalmazott

Ha Ön véletlenül nagyobb adag Revinty Ellipta-t alkalmazott, mint amennyit kezelőorvosa előírt, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Észlelheti, hogy szíve a szokásosnál gyorsabban dobog, gyengének érezheti magát vagy fejfájása lehet.

Ha az előírtnál nagyobb adagokat használt hosszabb időn át, különösen fontos, hogy kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Erre azért van szükség, mert a Revinty Ellipta nagyobb adagjai csökkenthetik a szervezete által természetes módon termelt szteroid hormonok mennyiségét.

Ha elfelejtette alkalmazni a Revinty Ellipta-t

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, hanem alkalmazza a következő adagot a szokásos időpontban.

Ha Önnél sípoló légzés vagy légszomj lép fel, vagy az asztmás roham bármilyen más tünetei alakulnak ki, **alkalmazzon gyors hatású inhalátort** (pl. szalbutamolt), és kérjen orvosi segítséget.

Ne hagyja abba a Revinty Ellipta alkalmazását orvosi tanács nélkül

Alkalmazza ezt a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa javasolja. A gyógyszer csak addig hat, ameddig Ön alkalmazza. Ne hagyja abba az alkalmazását kezelőorvosa javaslata nélkül, még akkor sem, ha Ön jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

A Revinty Ellipta-ra adott allergiás reakciók ritkák (1000 betegből kevesebb mint 1-nél jelentkezhetnek). Ha a Revinty Ellipta alkalmazását követően a következő tünetek bármelyike fellép Önnél, **hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**

- bőrkütiítés (*csalánkiütés*) vagy bőrpír;
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (*angioödéma*);
- sípoló légzés, köhögés vagy légzési nehézség;
- hirtelen gyengeségérzés vagy kábultság (amely ájuláshoz vagy eszméletvesztéshez vezethet).

A Revinty Ellipta alkalmazását követően azonnal jelentkező légzési nehézségek ritkák (1000 betegből kevesebb mint 1-nél jelentkezhetnek).

Azonnal jelentkező légzési nehézségek

Ha légzése romlik vagy sípoló légzése súlyosbodik e gyógyszer alkalmazását követően, **hagyja abba az alkalmazását**, és azonnal **kérjen orvosi segítséget**.

Pneumónia (a tüdő fertőzése) (gyakori mellékhatás)

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél az alábbi tünetek bármelyike alakul ki a Revinty Ellipta alkalmazása során, mert ezek a tüdőfertőzésnek tünetei lehetnek:

- láz vagy hidegrázás;
- fokozott nyáktermelés vagy a nyák színének megváltozása;
- a köhögés fokozódása vagy erősödő légzési nehézségek.

Az egyéb mellékhatások közé az alábbiak tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek **10 betegből több, mint 1-nél** jelentkezhetnek:

- fejfájás;
- nátha.

Gyakori mellékhatások

Ezek **10 betegből legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- fájdalmas, kiemelkedő foltok a szájüregben vagy a torokban, amelyet gombás fertőzés okoz (*kandidiázis*). A száj kiöblítése közvetlenül a Revinty Ellipta alkalmazása után segítheti e mellékhatás megelőzését.
- hörghurut (*bronchitis*);
- orrmelléküreg- vagy torokfertőzés;
- influenza;
- fájdalom és irritáció a száj hátsó részén és a torokban;
- arc-, vagy homloküreg-gyulladás;
- viszkető, eldugult orr vagy orrfolyás;
- köhögés;
- rekedtség;
- a csontok törésekhez vezető gyengülése;
- gyomorfájdalom;
- hátfájás;
- magas testhőmérséklet (*láz*);
- ízületi fájdalom;
- izomgörcsök.

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 betegből legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- rendszertelen szívverés.
- homályos látás.

Ritka mellékhatások

Ezek **1000 betegből legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- gyorsabb szívverés (*tahikardia*);
- szívdobogásérzés (*palpitáció*);

- remegés (*tremor*);
- szorongás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Revinty Ellipta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó, és ne nyissa fel a fóliafedeleket addig, amíg készen nem áll az adag belégzésére. Amennyiben felnyitja a tálcát, az inhalátor legfeljebb 6 héten át használható a tálcá felnyitásának időpontjától kezdve. Írja fel az inhalátor megsemmisítésének dátumát a címkére, az erre a célra biztosított helyre. A dátumot azonnal fel kell írni, amint az inhalátort eltávolította a tálcából.

Hűtőszekrényben való tárolás esetén az inhalátort **legalább egy órával a használata előtt hagyja szobahőmérsékletre melegedni.**

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revinty Ellipta?

- A készítmény hatóanyagai a flutikazon-furoát és a vilanterol. 92 vagy 184 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifűjt adagonként (szájfeltétből kiáramló adagonként).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.

Milyen a Revinty Ellipta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ellipta adagoló eszköz világosszürke színű, sárga szájfeltétfedővel és adagszámlálóval. A gyógyszer egy lehúzható fedelű laminált fóliatálcába van csomagolva. A tálcá egy nedvszívó tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentésére a csomagolásban. Ha már felnyitotta a tálcá fedelét, dobja el a nedvszívó tasakot – ne egye meg és ne lélegezze be. Az eszközt a csomagolás felnyitása után már nem kell a laminált fóliatálcában tárolni.

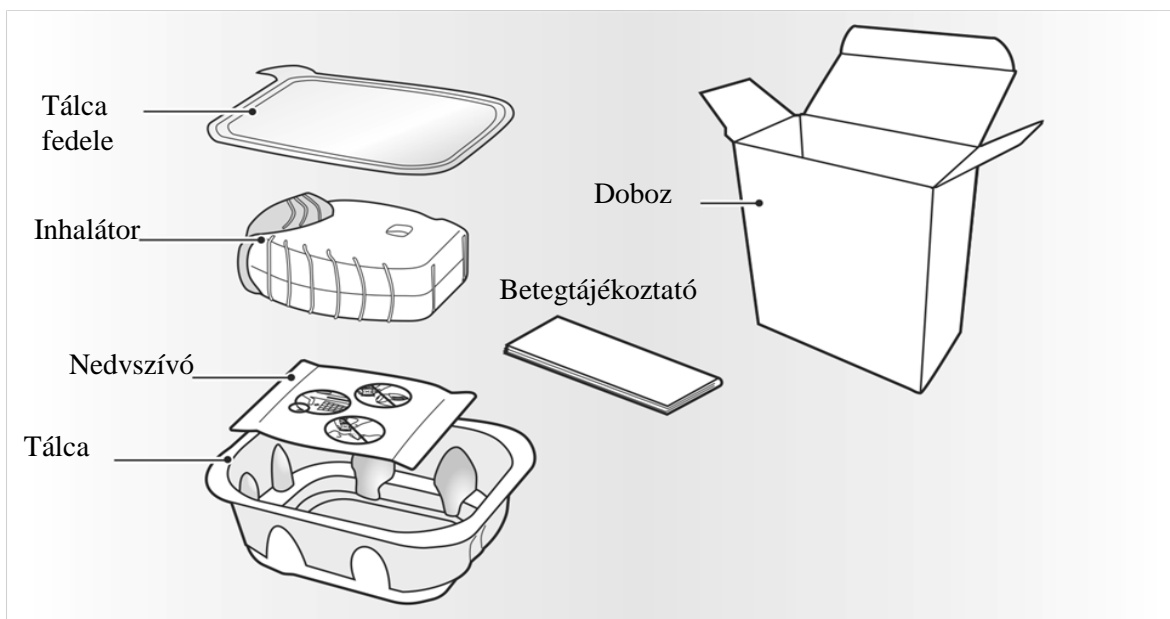
Az inhalátor két, 14 vagy 30 adagos laminált alumínium fóliacsíkot tartalmaz. A gyűjtőcsomagolás 3 db 30 adagos inhalátort tartalmaz.

Használati útmutató lépésről lépésre

Mi az Ellipta inhalátor?

Az inhalátor első alkalommal történő alkalmazása esetén nincs szükség annak ellenőrzésére, hogy megfelelően működik-e, vagy arra, hogy bármilyen különleges módon történő alkalmazásra kelljen előkészíteni. Csak kövesse a lépésről lépésre megadott alkalmazási utasításokat.

A Revinty Ellipta inhalátor doboza az alábbiakat tartalmazza



Az inhalátor egy tálcába van csomagolva. **Ne nyissa ki a tálcát, amíg nem áll készen a gyógyszeradag belégzésére.** Amikor készen áll az inhalátor használatára, a tálca felnyitásához húzza hátrafelé a fedelét. A tálca egy **nedvszívó** tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentése céljából. Dobja ki ezt a nedvszívó tasakot - **ne nyissa ki**, tartalmát **ne** egye meg, illetve **ne** lélegezze be.



A tálcából való kivételét követően az inhalátor „zárt” állásban lesz. **Ne nyissa ki az inhalátort, amíg nem áll készen a gyógyszeradag belégzésére.** Ha felnyitja a tálcát, írja fel a „Megsemmisítés dátumát” az inhalátor címkéjére, az erre a célra biztosított területre. A „Megsemmisítés dátuma” 6 hét onnantól számítva, hogy Ön felnyitotta a tálcát. Ezután a dátum után az inhalátor nem használható. A tálca az első felnyitás után eldobható.

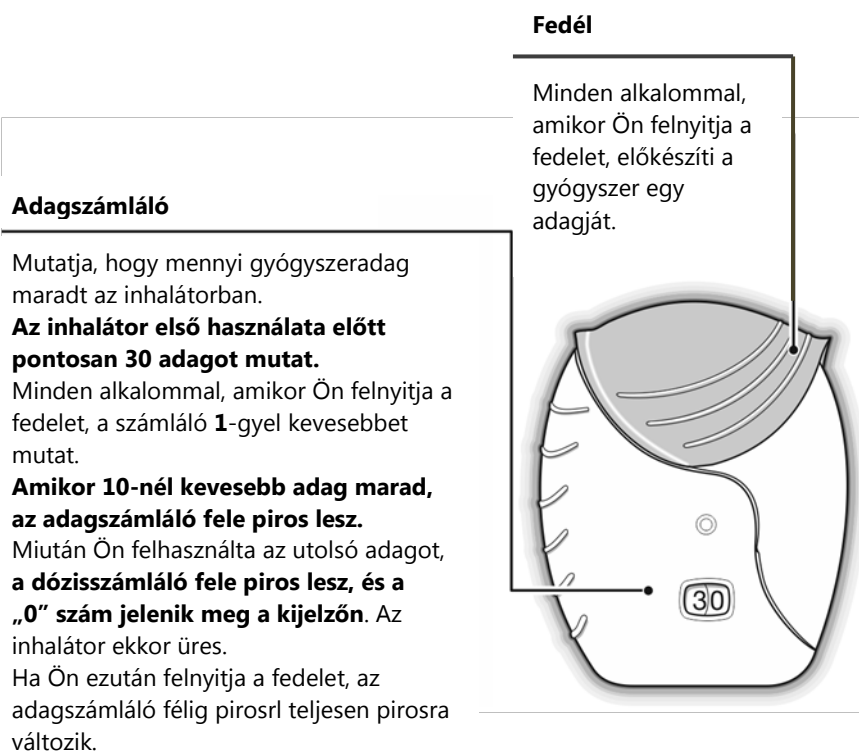
Az alábbiakban olvasható, 30 adagos Ellipta inhalátorra (30 napra elegendő adag) vonatkozó lépésről lépésre megadott használati útmutató érvényes a 14 adagos Ellipta inhalátorra is (14 napra elegendő adag).

1. A gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el ezt az útmutatót

Ha az inhalátor fedelét kinyitja és bezárja a gyógyszer belégzése nélkül, akkor az adag elveszett.

Az elveszett adag biztonságban az inhalátorban marad, de a továbbiakban már nem lesz belélegezhető.

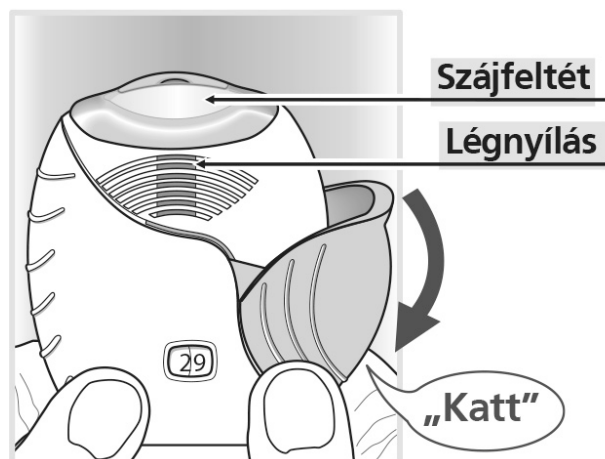
Nem lehetséges nagyobb adagok véletlenszerű alkalmazása vagy kétszeres adag egyszerre történő belégzése.



2. Készítsen elő egy adagot

Várjon a fedél kinyitásával, amíg készen nem áll az adag alkalmazására. Ne rázza fel az inhalátort!

- Húzza lefelé a fedelet addig, amíg egy kattanást hall.



A gyógyszer most készen áll a belégzésre.

Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéseként.

- **Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor Ön a kattató hangot hallja, az inhalátor nem fog kibocsátani gyógyszert.** Vigye vissza a készüléket a gyógyszerészhez, és kérjen tanácsot.

3. Lélegezze be a gyógyszert

- **Tartsa az inhalátort távolabb a szájától, és lélegezzen ki kényelmesen.** Ne lélegezzen vissza a készülékbe.
- **Vegye a szájfeltétet az ajkai közé, majd szorosan zárja össze körülötte az ajkait.** Ne zárja el ujjával a légnyílást.



Az adag belégzéséhez illessze ajkait a szájfeltét előformázott részére.
Ne zárja el ujjával a légnyílást.

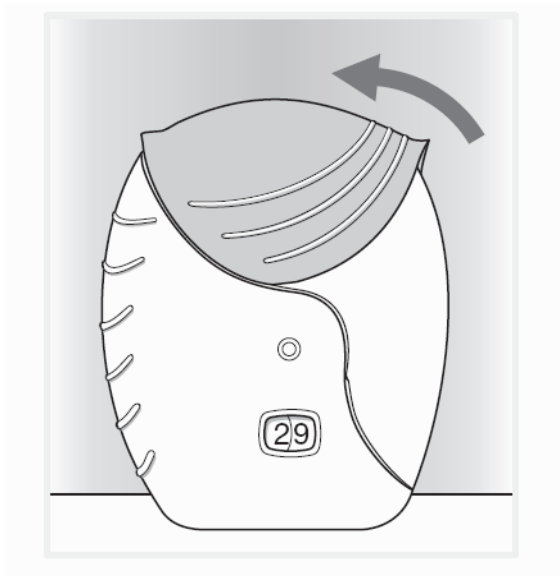
- **Vegyen egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetet. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).**
- **Vegye ki az inhalátort a szájából.**
- **Lélegezzen ki lassan és gyengéden.**

Nem feltétlenül fogja érezni a gyógyszer ízét, illetve bejutását akkor sem, ha helyesen használja az inhalátort.

Ha meg kívánja tisztítani a szájfeltétet, használjon **száraz textíliát, mielőtt** lecsukja a fedelet.

4. Csukja be az inhalátort, és öblítse ki a száját

- **Húzza felfelé a fedelet addig, amíg az el nem fedí a szájfeltétet.**



- **Az inhalátor használata után öblítse ki a száját, de ne nyelje le a vizet.**
Ez segít megelőzni a szájpenész és rekedtség jelentkezését.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Glaxo Group Limited
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex TW8 9GS,
Nagy-Britannia

Gyártó:

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ,
Nagy-Britannia

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Harmire Road,
Barnard Castle,
County Durham DL12 8DT,
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

GlaxoSmithKline 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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.
