

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Revinty™ Ellipta™ 200/25 mikrogram kullanıma hazır inhalasyon tozu

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tekli inhalasyon:

Flutikazon Furoat.....200 mikrogram (Cihazdan salınan doz: 184 mcg)

Vilanterol (trifenat olarak). ..... 25 mikrogram (Cihazdan salınan doz: 22 mcg)

#### Yardımcı madde:

Her bir doz yaklaşık olarak 25 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır inhalasyon tozu.

Soluk mavi renkli ağızlık başlığı ve dahili bir doz sayacı olan açık gri inhaler. Ellipta İnhaler, her biri beyaz bir toz içeren 30 veya 14 dozluk iki adet blister şerit içermektedir. Blister şeritlerden biri her dozda 200 mikrogram flutikazon furoat, diğeri her dozda 25 mikrogram vilanterol içerir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren verilir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Astım

##### Yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri adolesanlar

Önerilen doz,

günde bir defa Revinty Ellipta 200/25 mikrogram inhalasyonudur.

Bir uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist ile kombinasyon halinde düşük ila orta doz bir inhale kortikosteroid dozuna ihtiyaç duyan 12 yaş ve üzeri adolesanlar ve yetişkinler için 100/25 mikrogramlık Revinty Ellipta başlangıç dozu düşünülmelidir. Revinty Ellipta 100/25 mikrogram dozlarında hastaların yeterli düzeyde kontrol edilmemesi durumunda, doz, astım kontrolünde ek bir iyileşme sağlayabilecek olan 200/25 mikrogram düzeyine çıkarılabilir.

Hastalar genellikle, Revinty Ellipta inhalasyonundan sonra 15 dakika içinde akciğer fonksiyonunda bir iyileşme yaşamaktadır. Bununla birlikte, hastaya, astım semptomlarının kontrolünü sürdürmek için düzenli günlük kullanımın gerekli olduğu ve semptomların kaybolması durumunda bile tedaviye devam edilmesi gerektiği söylenmelidir.

Dozlar arasındaki dönemde semptomlar görülürse, anında rahatlama sağlamak için inhale bir kısa etkili beta<sub>2</sub>-agonist alınmalıdır.

Uyguladıkları flutikazon furoat/vilanterol dozunun optimal düzeyde kalmasını ve yalnızca hekim önerisi ile değiştirilmesini sağlamak için hastalar hekimleri tarafından düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir. Doz, etkin semptom kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanmalıdır.

Bir uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist ile kombinasyon halinde daha yüksek bir inhale kortikosteroid dozuna ihtiyaç duyan 12 yaş ve üzeri adolesanlar ve yetişkinler için 200/25 mikrogram Revinty Ellipta dozu düşünülmelidir.

Astımlı hastalara, hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikazon furoat dozunu ihtiva eden Revinty Ellipta dozu verilmelidir. Hekimler, astım hastalarında, günde bir kez 100 mikrogram flutikazon furoat'ın, günde iki kez alınan 250 mikrogram flutikazon propiyonata; günde bir kez alınan 200 mikrogram flutikazon furoatın ise günde iki kez alınan 500 mikrogram flutikazon propiyonata yaklaşık olarak eşdeğer olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

Revinty Ellipta, yalnızca inhalasyon içindir.

Revinty Ellipta, her gün aynı saatte uygulanmalıdır.

İnhalasyonun ardından hasta yutmadan suyla ağzını çalkalamalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Bu popülasyonda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif, orta ve şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda gerçekleştirilen çalışmalar, sistemik flutikazon furoat maruziyetinde bir artış olduğunu göstermiştir (C<sub>maks</sub> ve EAA) (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dozun ayarlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. Karaciğer yetmezliği görülen hastalarda kortikosteroidlerle ilgili sistemik yan etki riski daha fazla olabilir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Revinty Ellipta'nın 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Bu popülasyonda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Revinty Ellipta,

- şiddetli süt proteini alerjisi bulunan ya da
- ilacın etkin maddelerine ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen bir aşırı hassasiyeti olan hastalarda

kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Alevlenmeler

Revinty Ellipta, kısa etkili bir bronkodilatör gerektiren akut astım semptomlarının giderilmesi için kullanılmamalıdır. Semptomları rahatlatmak için artan kısa etkili bronkodilatör kullanımı, kontrolün bozulduğunu göstermektedir ve hastalar bir hekim tarafından muayene edilmelidir.

Tedaviye son verilmesinin ardından semptomlar yeniden görülebileceğinden, hastalar hekim gözetimi olmadan astım'da Revinty Ellipta tedavisini bırakmamalıdır.

Revinty Ellipta tedavisi sırasında astımla ilgili yan etkiler ya da alevlenmeler görülebilir. Astım semptomlarının Revinty Ellipta tedavisinin başlamasının ardından kontrol altına alınamaması ya da kötüleşmesi durumunda, hastalara tedaviye devam etmeleri ancak bir hekime danışmaları söylenmelidir.

##### Paradoksal bronkospazm

Diğer inhalasyon tedavilerinde de olduğu gibi, dozlam sonrasında hırıltıda görülen ani bir artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum, derhal kısa etkili bir inhale bronkodilatör ile tedavi edilmelidir. Revinty Ellipta tedavisi derhal kesilmeli, hasta muayene edilmeli ve gerekirse alternatif bir tedavi uygulanmalıdır.

##### Kardiyovasküler etkiler

Revinty Ellipta dahil semptomimetik ilaçlar ile birlikte süpraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller gibi kardiyak aritmileri içeren kardiyovasküler etkiler görülebilir. Dolayısıyla Revinty Ellipta, şiddetli kardiyovasküler hastalık görülen hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

##### Hepatik yetmezliği olan hastalar

Orta ile ciddi hepatik yetmezliği olan hastalar için, 100/25 mikrogram dozu kullanılmalıdır ve hastalar, sistemik kortikosteroid ile ilişkili istenmeyen etkiler için izlenmelidirler (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

##### Sistemik kortikosteroid etkileri

Uzun süreler için reçete edilmiş yüksek dozlar başta olmak üzere, tüm inhale kortikosteroidler ile sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin, oral kortikosteroidlere kıyasla görülme olasılığı daha düşüktür. Olası sistemik etkiler, Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, HPA eksenü süpresyonu, kemik mineral yoğunluğunda azalma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, katarakt ve glokom ve daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da agresyonu (özellikle çocuklarda) içeren psikolojik ya da davranışsal etkilerdir.

Kortikosteroid içeren tüm ilaçlarla olduğu gibi Revinty Ellipta, pulmoner tüberküloz ya da kronik ya da tedavi edilmemiş enfeksiyonlar görülen hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

##### Hiperglisemi

Diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda kan glukoz düzeylerinde artış bildirilmiştir. Diabetes mellitus hikayesi olan hastalara reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

##### Pnömoni

Astım hastalarında görülen pnömoni insidansı yaygın değildir. Revinty Ellipta 200/25 mikrogram uygulanan astım hastaları, Revinty Ellipta 100/25 mikrogram ya da plasebo

uygulanan hastalara kıyasla artan bir pnömoni riskine sahip olabilir. Herhangi bir risk faktörü tanımlanmamıştır.

#### Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir genetik hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İnhale dozlamın ardından elde edilen düşük plazma konsantrasyonlarından dolayı klinik dozlarda Revinty Ellipta'ya bağlı klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin olası olmadığı düşünülmektedir.

#### Beta-blokerlerle etkileşim

Beta-adrenerjik blokerler, beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir ya da antogonize edebilir. Kullanımları için güçlü nedenler bulunmadıkça, selektif olmayan ve selektif beta<sub>2</sub> adrenerjik blokerlerin eşzamanlı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır.

#### CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşim

Flutikazon furoat ve vilanterol, CYP3A4 enziminin aracılık ettiği karaciğerdeki kapsamlı ilk geçiş metabolizması ile hızlı şekilde vücuttan uzaklaştırılmaktadır.

Sistemik flutikazon furoat ve vilanterol maruziyeti, advers reaksiyon potansiyelinde bir artışa yol açacak şekilde yükselebileceğinden, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, ritonavir) ile birlikte uygularken dikkatli olunmalıdır.

Bir tekrar dozu CYP3A4 ilaç etkileşimi çalışması, flutikazon furoat/ vilanterol kombinasyonu (200/25 mikrogram) ve güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol (400 mg) ile sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmiştir. Birlikte uygulama, ortalama flutikazon furoat EAA<sub>(0-24)</sub> ve C<sub>maks</sub>'ı sırasıyla %36 ve %33 oranında arttırmıştır. Flutikazon furoat maruziyetindeki artış, 0-24. saatteki ağırlıklı ortalama serum kortizolünde %27 azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Birlikte uygulama, ortalama vilanterol EAA<sub>(0-t)</sub> ve C<sub>maks</sub>'ı sırasıyla %65 ve %22 oranında arttırmıştır. Vilanterol maruziyetindeki artış; kalp atış hızı, kan potasyumu veya QTcF aralığı üzerindeki beta agonist ile ilgili sistemik etkilerde herhangi bir artış ile ilişkilendirilmemiştir.

#### P-glikoprotein inhibitörleri ile etkileşim

Flutikazon furoat ve vilanterol, P-glikoprotein substratlarıdır (P-gp). Vilanterol ve güçlü P-gp ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörü verapamilin birlikte uygulandığı, sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bir klinik farmakoloji çalışması, vilanterolün farmakokinetiği üzerinde herhangi anlamlı bir etki göstermemiştir. Spesifik bir P-gp inhibitörü ve flutikazon furoat ile klinik farmakoloji çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

#### Sempatomimetik ilaçlar

Diğer sempatomimetik ilaçlar ile eş zamanlı kullanım (tek başına veya kombinasyon terapisinin bir bölümü olarak) Revinty Ellipta'nın istenmeyen etki potansiyelini artırabilir. Revinty Ellipta, diğer uzun etkili beta<sub>2</sub> adrenerjik agonistlerle veya uzun etkili beta<sub>2</sub> adrenerjik agonistleri içeren ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

#### Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerle yapılmıştır.

## 4.6 Gebelik ve Laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur.

### Gebelik dönemi

Flutikazon furoat/vilanterol'ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, beta<sub>2</sub>-agonistleri ve kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Revinty Ellipta'nın gebe kadınlara uygulanması, ancak anneye yönelik beklenen yararı fetüse yönelik potansiyel riskten daha fazla olduğunda düşünülmelidir.

### Laktasyon dönemi

Flutikazon furoat ya da vilanterol ya da metabolitlerinin insan sütüne geçişine ilişkin yeterli bilgi mevcut değildir. Bununla birlikte, diğer kortikosteroidler ve beta<sub>2</sub>-agonistleri insan sütünde tespit edilmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Emzirme çağındaki yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilmesi ya da Revinty Ellipta tedavisinin kesilmesi konusunda bir karara varılmalıdır.

### Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertiliteye ilişkin veriler mevcut değildir. Hayvan çalışmaları Revinty Ellipta'nın fertilite üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Revinty Ellipta'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Flutikazon furoat ya da vilanterol'ün farmakolojisine dayanarak bu tür aktiviteler üzerinde olumsuz bir etki öngörülmemektedir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik profilinin özeti

Kapsamlı astım klinik çalışmalarından elde edilen veriler, Revinty Ellipta ile ilgili yan etkilerin sıklığını belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Astım klinik gelişim programında, yan etkilerin entegre bir değerlendirmesinde toplam 7034 hasta yer almıştır.

Aşağıda istenmeyen etkiler MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve sıklığa göre liste halinde sunulmaktadır. İstenmeyen etkilerin sınıflandırılması için aşağıdaki sınıflandırma ölçeği kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık derecesi grubunda yan etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Pnömoni\*, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, grip, ağızda ve boğazda kandidiyaz

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ekstrasistoller

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Nazofaranjit

Yaygın: Orofaringeal ağrı, sinüzit, faranjit, rinit, öksürük, disfoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, kırıklar\*\*

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Pireksi

### İşaretlenmiş yan etkilerin açıklamaları

#### \*Pnömoni

Astım hastalığına ilişkin 11 çalışmanın entegre analizinde (7034 hasta), Revinty Ellipta 100/25 mikrogramlık dozda (9,6/1000 hasta yılı) görülen pnömoni insidansı (plasebo gruplarında az ya da sınırlı sayıda hasta olmasından ötürü maruziyete göre ayarlanmıştır) plasebo ile benzer bulunmuştur (8,0/1000 hasta yılı). 100/25 mikrogramlık doza kıyasla, 200/25 mikrogramlık dozda (18,4/1000 hasta yılı) görülen pnömoni insidansı daha yüksek bulunmuştur. Birkaç pnömoni vakası, her iki dozda da hastaneye yatmaya yol açmış ve iki tedavi dozu arasındaki şiddetli vaka insidansında herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir.

#### \*\*Kırıklar

Astım hastalığına ilişkin 11 çalışmanın entegre analizinde (7034 hasta), kırık insidansı <%1 olarak görülmüş ve genellikle travma ile ilişkilendirilmiştir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

### Semptom ve belirtiler

Revinty Ellipta ile doz aşımına ilişkin klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir veri mevcut değildir.

Revinty Ellipta doz aşımı, ilacın içeriğindeki her bir bileşenin etkilerinden kaynaklanan ve diğer beta<sub>2</sub>-agonistlerinin doz aşımı ile birlikte görülen ve bilinen inhale kortikosteroid sınıf etkileri ile benzer olan belirti ve semptomlar oluşturabilir (bkz. bölüm 4.4).

### Tedavi

Revinty Ellipta doz aşımı için herhangi bir spesifik tedavi mevcut değildir. Doz aşımı görülmesi halinde, gerektiği şekilde uygun izleme önlemleri ile destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Kardiyoselektif beta-blokaj yalnızca, klinik olarak anlamlı ve destekleyici önlemlere yanıt vermeyen belirgin vilanterol doz aşımı etkilerinde kullanılmalıdır. Kardiyoselektif beta-bloke edici ilaçlar, bronkospazm öyküsü bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Ayrıca ulusal zehir merkezlerinin önerilerine uygun olarak veya klinik koşulların gerektirdiği şekilde ek tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için ilaçlar, Obstrüktif solunum yolları hastalıkları için adrenerjikler ve diğer ilaçlar

ATC kodu: R03AK10

Etki mekanizması:

Flutikazon furoat ve vilanterol, iki ilaç sınıfını temsil etmektedir (sentetik bir kortikosteroid ve selektif, uzun etkili bir beta<sub>2</sub>-reseptör agonisti).

Farmakodinamik etkiler:

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat, potent anti-enflamatuvar etkiye sahip bir sentetik, trifluorine kortikosteroiddir. Flutikazon furoat'ın astım semptomları üzerindeki etkisine dair kesin mekanizma bilinmemektedir. Kortikosteroidlerin, çoklu hücre tipleri (örn. eozinofiller, makrofajlar, lenfositler) ve mediatörler (örn. enflamasyonda görülen sitokinler ve kemokinler) üzerinde çok çeşitli etkilere sahip oldukları görülmüştür.

Vilanterol trifenatat

Vilanterol trifenatat, bir selektif uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistdir (LABA).

Vilanterol trifenatat dahil olmak üzere beta<sub>2</sub>-adrenoseptör agonisti ilaçların farmakolojik etkileri, en azından kısmen de olsa adenzin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenezin monofosfata (siklik AMP) dönüşmesinde katalizör görevi gören enzim olan intrasellüler adenilat siklazın stimülasyonu ile ilişkilendirilebilir. Artan siklik AMP düzeyleri bronşiyal düz kasın gevşemesine ve özellikle mast hücreler olmak üzere hücrelerden ani aşırı duyarlılık mediatörlerinin salınmasının inhibe edilmesine neden olmaktadır.

Kortikosteroidler ve LABA'lar arasında moleküler etkileşimler görülmekte, bunun sonucunda steroidler, reseptör sayısında ve hassasiyetinde artışla sonuçlanacak şekilde beta<sub>2</sub>-reseptör genini aktive etmektedir ve LABA'lar, steroide bağlı aktivasyon için glukokortikoid reseptörünü hazırlamakta ve hücre nükleer translokasyonunu arttırmaktadır. Bu sinerjistik etkileşimler, astım'ın patofizyolojisi ile ilgili çeşitli enflamatuvar hücrelerde *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilen artan anti-enflamatuvar aktiviteyle yansıtılmaktadır.

## Klinik etkililik ve güvenilirlik:

### Astım

Farklı sürelerle sahip üç adet faz III randomize, çift kör çalışmada (HZA106827, HZA106829 ve HZA106837), dirençli astım görülen yetişkin ve adolesanlarda Revinty Ellipta'nın güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Tüm hastalar, 1. vizit öncesinde en az 12 hafta boyunca LABA ile ya da LABA olmadan bir IKS (inhale kortikosteroid) kullanmaktaydı.

HZA106837 çalışmasında, tüm hastalar 1. vizitten bir yıl önce oral kortikosteroidlerle tedavi gerektiren en az bir alevlenme yaşamıştır.

HZA106827 çalışması 12 hafta sürmüştür ve bu çalışmada, tümü günde bir kez uygulanmak üzere plaseboya kıyasla [n=203], Revinty Ellipta 100/25 mikrogram [n=201] ve FF (flutikazon furoat) 100 mikrogram [n=205] dozlarının etkililiği değerlendirilmiştir.

HZA106829 çalışması 24 hafta sürmüş ve bu çalışmada, günde iki kez uygulanan 500 mikrogram flutikazon propiyonata (FP) kıyasla her ikisi de günde bir kez uygulanan Revinty Ellipta 200/25 mikrogram [n=197] ve FF 200 mikrogram [n=194] tedavilerinin etkililiği değerlendirilmiştir.

HZA106827/HZA106829 çalışmasında ko-primer etkililik sonlanma noktaları, tüm gönüllülerde başlangıca kıyasla tedavi periyodunun sonunda klinik vizit en düşük (bronkodilatör öncesi ve doz öncesi) FEV<sub>1</sub>'de meydana gelen değişiklik ve tedavi periyodunun sonunda bir gönüllü alt grubunda dozdan sonraki 0-24 saatlik periyotta hesaplanan ağırlıklı ortalama seri FEV<sub>1</sub> idi. Tedavi sırasında kurtarma ilacı kullanılmayan 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıca kıyasla görülen değişiklik, güçlendirilmiş bir sekonder sonlanma noktası idi. Bu çalışmalarda görülen primer ve önemli sekonder sonlanma noktalarına yönelik sonuçlar Tablo 1'de açıklanmaktadır.

**Tablo 1 - HZA106827 ve HZA106829 çalışmalarındaki primer ve önemli sekonder sonlanma noktalarının sonuçları**

Çalışma No	HZA 106829		HZA106827	
	Günde bir kez 200/25 FF/VI'e karşılık Günde bir kez FF 200	Günde bir kez 200/25 FF/VI'e karşılık Günde iki kez FP 500	Günde bir kez 100/25 FF/VI'e karşılık Günde bir kez FF 100	Günde bir kez 100/25 FF/VI'e karşılık Günde bir kez plasebo
Trough FEV <sub>1</sub> 'de Başlangıca Kıyasla Görülen Değişiklik Son Gözlemin İleriye Taşınması (LOCF)				
Tedavi farkı	193mL	210mL	36mL	172mL
P değeri	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(% 95 CI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Doz sonrası 0-24 saatte Ölçülen Ağırlıklı Ortalama Seri FEV <sub>1</sub>				
Tedavi farkı	136mL	206mL	116mL	302mL
P değeri	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(% 95 CI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Kurtarma İlacı Kullanılmayan 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıca kıyasla görülen değişiklik				
Tedavi farkı	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P değeri	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)
Semptomsuz 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıca kıyasla görülen değişiklik				
Tedavi farkı	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P değeri	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)
Sabah Pik Ekspiratuvar Akışta Başlangıca Kıyasla Görülen Değişiklik				
Tedavi farkı	33,5L/dak	32,9L/ dak	14,6L/ dak	33,3L/ dak
P değeri	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)
Akşam Pik Ekspiratuvar Akışta Başlangıca Kıyasla Görülen Değişiklik				
Tedavi farkı	30,7L/dak	26,2L/ dak	12,3L/ dak	28,2L/ dak
P değeri	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 furoat/vilanterol

HZA106837, değişken tedavi sürelerine sahipti (hastaların çoğunun en az 52 hafta boyunca tedavi gördüğü minimum 24 haftadan maksimum 76 haftaya kadar). HZA106837 çalışmasında, hastalar her ikisi de günde bir kez uygulanan Revinty Ellipta 100/25 mikrogram [n=1009] ya da FF 100 mikrogram [n=1010] dozlarını almak için randomize edilmiştir. HZA106837 çalışmasında, primer sonlanma noktası ilk şiddetli astım alevlenmesinin görüldüğü zamandır. Şiddetli astım alevlenmesi, en az 3 gün boyunca sistemik kortikosteroidlerin kullanılmasını ya da hastanın hastaneye yatırılmasını gerektiren ya da sistemik kortikosteroidlerin kullanılmasını gerektiren astımdan ötürü hastanın acile kaldırılmasını gerektiren astım hastalığının bozulması olarak tanımlanmıştır. Trough FEV<sub>1</sub>'de başlangıca kıyasla ayarlanmış ortalama değişiklik de sekonder sonlanma noktası olarak değerlendirilmiştir.

HZA106837 çalışmasında, Revinty Ellipta 100/25 mikrogram uygulanan hastalarda şiddetli bir astım alevlenmesi görülme riski, tek başına FF 100 mikrogram uygulamasına kıyasla %20 azalmıştır (risk oranı 0,795, p=0,036 %95 CI (0,642, 0,985)). Hasta yılı başına şiddetli astım alevlenmesi oranı, FF 100 grubunda 0,19 (her 5 yılda yaklaşık 1) ve Revinty Ellipta 100/25 mikrogram grubunda 0,14 idi (her 7 yılda yaklaşık 1). FF 100 grubuna kıyasla Revinty Ellipta 100/25 mikrogram için alevlenme oranı 0,755 idi (%95 CI 0,603, 0,945). Bu oran, FF 100'e kıyasla Revinty Ellipta 100/25 mikrogram uygulanan hastalar için şiddetli astım alevlenmesi oranında %25 azalma olduğunu göstermektedir (p=0,014). Revinty Ellipta'nın 24 saatlik bronkodilatör etkisi, herhangi bir etkinlik kaybı olmaksızın bir yıllık tedavi periyodu boyunca korunmuştur (taşiflaksi gözlenmeden). Revinty Ellipta 100/25 mikrogram dozu sürekli olarak, FF 100 mikrograma kıyasla 12., 36. ve 52. haftada ve sonlanma noktasında trough FEV<sub>1</sub>'de 83 mL - 95 mL arasında bir değer göstermiştir (p<0,001 %95 CI 52, sonlanma noktasında 126mL). Revinty Ellipta 100/25 grubunda hastaların %44'ü tedavi sonunda iyi kontrol edilirken (ACQ7 ≤0,75) bu oran FF 100 mikrogram grubunda hastaların %36'sı idi (p<0,001 %95 CI 1,23, 1,82).

#### Çalışmaların Salmeterol/Flutikazon propiyonat kombinasyonları ile karşılaştırılması

24 haftalık bir çalışmada (HZA113091), akşamları günde bir kez Revinty Ellipta 100/25 mikrogram ve günde iki kez salmeterol/FP 50/250 mikrogram uygulanan dirençli astım görülen yetişkin ve adolesan hastalarda, başlangıca kıyasla akciğer fonksiyonunda iyileşme görülmüştür. Ağırlıklı ortalama 0-24 saatlik FEV<sub>1</sub> değerinde başlangıca kıyasla oluşan 341 mL (Revinty Ellipta) ve 377 mL'lik (salmeterol/FP) ayarlanmış ortalama tedavi artışları, her iki tedavi için de 24 saat boyunca akciğer fonksiyonunda genel bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Gruplar arasındaki 37 mL'lik ayarlanmış ortalama tedavi farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,162). Flutikazon furoat/vilanterol grubundaki trough FEV<sub>1</sub> gönüllüleri için başlangıca göre 281 mL'lik LS ortalama değişikliği ve salmeterol/FP grubundaki gönüllülerde 300 mL'lik değişiklik (19 mL'lik ayarlanmış ortalama farkı (%95 CI: -0,073, 0,034)) istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,485).

Astım alevlenmeleri üzerindeki etkilerini uygun şekilde karşılaştırmak için Salmeterol/FP ile veya diğer IKS/LABA kombinasyonları ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır.

#### Flutikazon furoat monoterapisi

24 haftalık randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada (FFA112059), dirençli astım görülen yetişkin ve adolesan hastalarda plaseboya kıyasla [n=115] günde bir kez uygulanan FF 100 mikrogram [n=114] ve günde iki kez uygulanan FP 250 mikrogramın [n=114] güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Tüm hastaların, ziyaret 1'den önce (tarama viziti) en az 4 hafta süreyle stabil dozda bir IKS kullanmış olması gerekmiştir ve ziyaret 1'in 4 haftasında LABA kullanımına izin verilmemiştir.

Primer etkililik sonlanma noktası, tedavi periyodu sonunda klinik vizitte trough (bronkodilatör ve doz öncesi) FEV<sub>1</sub>'de başlangıca kıyasla meydana gelen değişiktir. 24 haftalık tedavi sırasında kurtarma ilacı kullanılmayan 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıca kıyasla görülen değişiklik güçlü bir sekonder sonlanma noktası idi. 24 haftalık zaman noktasında, FF ve FP, plaseboya kıyasla sırasıyla trough FEV<sub>1</sub>'i 146 mL (%95 CI 36, 257mL, p=0,009) ve 145 mL (%95 CI 33, 257mL, p=0,011) arttırmıştır. FF ve FP, plaseboya kıyasla sırasıyla 24 saatlik kurtarma ilacı kullanılmayan periyotların yüzdesini %4,8 (%95 CI 6,9, 22,7, p<0,001) ve %17,9 (%95 CI 10,0, 25,7, p<0,001) oranında arttırmıştır.

#### Alerjen değerlendirme çalışması

İnhale alerjene gösterilen erken ve geç astım yanıtı üzerindeki Revinty Ellipta 100/25 mikrogramın bronkoprotektif etkileri, hafif şiddette astım hastalarında tekrarlı doz, plasebo kontrollü dört kollu çapraz geçişli bir çalışmada (HZA113126) değerlendirilmiştir. Hastalar, 21 gün boyunca günde bir kez Revinty Ellipta 100/25 mikrogram, FF 100 mikrogram, VI (vilanterol ) 25 mikrogram ya da plasebo uygulanması ve ardından nihai dozdan 1 saat sonra alerjen ile bir değerlendirme yapılması için randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen alerjenler, ev tozu akarı, kedi döküntüsü ya da huş ağacı polenidir; yapılan seçim her bir tarama testine dayandırılmıştır. Seri FEV<sub>1</sub> ölçümleri, salin inhalasyonunun ardından (başlangıç) alınan pre-alerjen değerlendirme değerleri ile benzerdi. Genel olarak, erken astım yanıtı üzerindeki en büyük etkiler, tek başına FF 100 mikrogram ya da vilanterol 25 mikrograma kıyasla Revinty Ellipta 100/25 mikrogram dozlarında görülmüştür. Revinty Ellipta (100/25 mikrogram) ve FF 100 mikrogram, tek başına vilanterol ile kıyaslandığında geç astım yanıtını neredeyse ortadan kaldırmıştır. Revinty Ellipta 100/25 mcg, metakolin değerlendirmesi ile 22. günde değerlendirildiği üzere, monoterapilere kıyasla alerjen kaynaklı bronşiyal hiper-reaktivite karşısında anlamlı olarak daha fazla koruma sağlamıştır.

#### Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, astımda, Revinty Ellipta ürünü ile yapılan çalışmalardaki bulguların, pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### Emilim:

İnhalasyon yoluyla flutikazon furoat/ vilanterol olarak uygulandığında, Revinty Ellipta'nın mutlak biyoyararlanımı ortalama olarak sırasıyla %15,2 ve %27,3 idi. Hem flutikazon furoatın hem de vilanterol'ün oral biyoyararlanımı düşük olup, ortalama olarak sırasıyla %1,26 ve <%2 idi. Oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle, inhale edilerek uygulanmasını takiben flutikazon furoat ve vilanterol için sistemik maruziyet, en çok akciğere giden dozun inhale edilen kısmının emilimi yoluyla olmaktadır.

### Dağılım:

İntravenöz dozun ardından, hem flutikazon furoat hem de vilanterol yaygın şekilde dağıtılırlar ve kararlı durumdaki ortalama dağılım hacimleri sırasıyla 661 L ve 165 L'dir.

Hem flutikazon furoat'ın hem de vilanterol'ün kırmızı kan hücreleri ile düşük bir ilişkisi bulunmaktadır. Flutikazon furoat ve vilanterol'ün insan plazmasındaki in vitro plazma proteinlerine bağlanması yüksek olup ortalama olarak sırasıyla >%99,6 ve %93,9 idi. Böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda in vitro plazma protein bağlama derecesinde herhangi bir azalma olmamıştır.

Flutikazon furoat ve vilanterol, P-glikoprotein (P-gp) için substratlardır, ancak, flutikazon furoat/vilanterol'ün P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanmasının, flutikazon furoat veya vilanterol'ün sistemik maruziyetini değiştirmesinin olası olmadığı düşünülmektedir, çünkü her ikisi de iyi emilen moleküllerdir.

### Biyotransformasyon:

*In vitro* verilere dayanarak, hem flutikazon furoat hem de vilanterol'ün ana metabolizma yollarına daha çok CYP3A4 aracılık etmektedir.

Flutikazon furoat en çok, S-florometil karbotiyoat grubunun, kortikosteroid aktivitesi anlamlı olarak düşük olan metabolitlere hidrolizi ile metabolize edilmektedir. Vilanterol, en çok anlamlı olarak düşük  $\beta$ 1- ve  $\beta$ 2-agonist aktivitesi olan bir dizi metabolite O-dealkilasyon ile metabolize olur.

### Eliminasyon:

Oral uygulamayı takiben, flutikazon furoat insanlarda neredeyse sadece feçes yoluyla atılan metabolitler ile metabolizma yoluyla elimine edilmiş olup geri kazanılan radyoaktif dozun <%1'i idrar içerisinde elimine edilmiştir. Oral yolla gerçekleştirilen bir radyo aktif işaretli insan çalışmasında, vilanterol oral uygulamayı takiben, başlıca, radyoaktif dozun sırasıyla yaklaşık %70 ve %30'unun idrar ve feçeste metabolitler ile atılımı ile metabolizma yoluyla elimine edilmiştir. Flutikazon furoat/vilanterol'ün inhale edilerek uygulanmasını takiben vilanterol'ün görünen plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama olarak 2,5 saat idi. Vilanterol 25 mikrogram tekrar dozlarının inhalasyon yoluyla uygulanması ile belirlenen vilanterol birikmesi için etkin yarı ömür, astımlı kişilerde 16,0 saattir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Çocuklar:

Adolesanlarda (12 yaş ve üstü), herhangi bir doz değişikliği önerilmemektedir.

Revinty Ellipta'nın farmakokinetiği, 12 yaşın altındaki hastalarda çalışılmamıştır. Revinty Ellipta'nın 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.

#### Yaşlılar:

Yaşın, flutikazon furoat ve vilanterol'ün farmakokinetiği üzerindeki etkileri, astım ile ilgili faz III çalışmalarda belirlenmiştir.

Yaşın (12-84), astımlı hastalarda flutikazon furoat ve vilanterol'ün farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Astımlı hastalarda herhangi bir doz değişikliği önerilmemektedir.

### Böbrek yetmezliği:

Revinty Ellipta'nın bir klinik farmakoloji çalışması, şiddetli böbrek yetmezliğinin (kreatinin klirensi <30mL/dak) sağlıklı gönüllülere kıyasla, flutikazon furoat veya vilanterol'e anlamlı olarak daha fazla maruziyete veya daha belirgin kortikosteroid veya beta<sub>2</sub>-agonist sistemik etkilerine yol açmadığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Hemodiyalizin etkileri çalışılmamıştır.

### Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A, B veya C), sağlıklı gönüllülere kıyasla, flutikazon furoat/vilanterol'ün 7 günlük tekrarlı dozunun ardından, flutikazon furoatın sistemik maruziyetinde bir artış olmuştur (EAA<sub>(0-24)</sub> ile ölçüldüğü üzere üç katına kadar). Orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki (Child-Pugh B) flutikazon furoat sistemik maruziyetindeki artış (flutikazon furoat/vilanterol 200/25 mikrogram), sağlıklı gönüllülere kıyasla, serum kortizolünde ortalama %34'lük bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir. 100/12.5 mikrogramlık daha düşük bir doz almış olan şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C) serum kortizolünde düşüş olmamıştır. Orta şiddetli veya şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalar için maksimum doz 100/25 mikrogramdır (bkz. bölüm 4.2).

Flutikazon furoat/vilanterol'ün 7 günlük tekrarlı dozunun ardından; hafif, orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerin (Child-Pugh A, B veya C), vilanterol'e sistemik maruziyetinde anlamlı bir artış olmamıştır (C<sub>maks</sub> ve EAA).

Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği (vilanterol, 25 mikrogram) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (vilanterol, 12.5 mikrogram) olan gönüllülerde, flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonunun, beta-adrenerjik sistemik etkiler üzerinde (kalp atış hızı veya serum potasyumu) sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik olarak anlamlı etkileri olmamıştır.

### Diğer Özel Popülasyonlar:

Astımlı gönüllülerde, Doğu Asyalı, Japon ve Güney Doğu Asyalı hastalar (gönüllülerin %12-13'ü) için flutikazon furoat EAA<sub>(0-24)</sub>, diğer ırk gruplarına kıyasla %33 ila %53 oranında daha yüksek olmuştur. Ancak, bu popülasyondaki daha yüksek sistemik maruziyetin, idrarda 24 saatlik kortizol atılımı üzerinde daha büyük bir etki ile ilişkilendirildiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Ortalama olarak, Asya kökenli gönüllüler için diğer ırk gruplarına kıyasla, vilanterol C<sub>maks</sub>'ın %220 ila %287 oranında daha yüksek olduğu ve EAA<sub>(0-24)</sub>'ün benzer olduğu öngörülmektedir. Ancak, bu daha yüksek vilanterol C<sub>maks</sub>'ın, kalp atış hızı üzerinde klinik olarak anlamlı etkilere yol açtığına dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

### Cinsiyet, Vücut Ağırlığı ve VKİ:

1213 astımlı hastaya (712 kadın) ait faz III verilerinin popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak; cinsiyet, vücut ağırlığı veya VKİ (vücut kütle indeksi)'nin flutikazon furoat'ın farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

856 astımlı hasta (500 kadın) için yapılan popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak; cinsiyet, vücut ağırlığı veya VKİ'nin vilanterol'ün farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Cinsiyet, vücut ağırlığı veya VKİ'ye bağlı olarak herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik dışı çalışmalarda flutikazon furoat ya da vilanterol ile görülen farmakolojik ve toksikolojik etkiler, tipik olarak glukokortikosteroidler ya da beta<sub>2</sub>-agonistleri ile ilişkilendirilen etkilerdi. Vilanterol ile kombinasyon halinde flutikazon furoat uygulaması, herhangi bir anlamlı yeni toksisiteye yol açmamıştır.

#### Karsinogenez/mutagenez

Flutikazon furoat, standart çalışmalarda genotoksik değilken, EAA'ya göre önerilen maksimum insan dozundakine benzer maruziyet düzeylerinde sıçanlarda ya da farelerde gerçekleştirilen yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında da karsinojenik değildi.

Genetik toksisite çalışmaları, vilanterol'ün insanlar için genotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Diğer beta<sub>2</sub> agonistlerine yönelik bulgularla tutarlı olarak, yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında vilanterol, dişi sıçan ve fare üreme yolunda ve sıçan hipofiz bezinde proliferatif etkilere yol açmıştır. EAA'ya göre, önerilen maksimum insan dozundakinin sırasıyla 2 ya da 30 katı maruziyet düzeylerinde sıçanlarda ya da farelerde görülen tümör insidansında herhangi bir artış olmamıştır.

#### Üreme Toksikolojisi

Vilanterol ile kombinasyon halinde sıçanlarda gerçekleştirilen flutikazon furoat inhalasyon uygulamasının ardından görülen etkiler, tek başına flutikazon furoat uygulaması ile görülen etkilerle benzerdi.

Flutikazon furoat, sıçanlarda ya da tavşanlarda teratojenik değildi fakat sıçanlarda gelişimi geciktirmiş ve maternal olarak toksik dozlarda tavşanlarda aborsiyona neden olmuştur. EAA'a göre, önerilen maksimum insan dozundakinin yaklaşık 3 katı maruziyet düzeylerinde sıçanlarda gelişim üzerinde herhangi bir etki oluşmamıştır.

Vilanterol, sıçanlarda teratojenik değildi. Tavşanlarda gerçekleştirilen inhalasyon çalışmalarında, vilanterol, diğer beta<sub>2</sub> agonistleri ile birlikte görülenlere benzer etkilere yol açmıştır (yarık damak, açık göz kapağı, sternbral füzyon ve ekstremite fleksürleri/malrotasyon). Subkütan olarak uygulandığından, EAA'ya göre önerilen maksimum insan dozundakinin 84 katı maruziyet düzeylerinde herhangi bir etki oluşmamıştır.

Flutikazon furoat ya da vilanterol, sıçanlarda fertilitate ya da pre- ve post-natal gelişim üzerinde herhangi bir istenmeyen etki oluşturmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Magnezyum Stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

Folyo tepsi açıldıktan sonraki raf ömrü: 6 hafta.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden koruyarak saklayınız.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik Ellipta inhaler, nem çekici paket içeren bir folyo tepsi içerisinde ambalajlanmış olan, açık gri renkli bir gövde, soluk mavi renkli bir ağızlık kapağı ve bir doz sayacından oluşur. Tepsi, sıyrılarak açılan bir folyo kapak ile kapatılmıştır. İnhallerde, 14 veya 30 dozluk kullanıma hazır blisterden oluşan, her biri beyaz bir toz içeren iki adet alüminyum folyo şerit bulunmaktadır.

Ticari takdim şekilleri: 14 doz veya 30 doz veya 3 x 30 dozluk çoklu ambalaj

Tüm ticari takdim şekilleri satışa sunulmayabilir.

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Ynetmeği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### Kullanma Talimatı

Ellipta inhaleri ilk kullandığınızda düzgün şekilde çalışıp çalışmadığını kontrol etmeniz gerekmez. Cihaz kullanıma hazırdır ve herhangi bir yöntemle kullanıma hazırlamanız gerekli değildir. Yalnızca, aşağıdaki aşama aşama verilmiş olan talimatları takip ediniz.

Ellipta inhaler, nemi azaltmak için *nem çekici* içeren bir folyo tepsi ile ambalajlanmıştır. Tepsiyi açtığınızda, nem çekici ambalajı atınız – yemeyiniz veya teneffüs etmeyiniz.

İnhalleri tepsisinden dışarı çıkardığınızda “kapalı” konumda olacaktır. Bir doz ilaç inhale etmeye hazır olana kadar inhaleri açmayınız.

## Kullanma talimatları

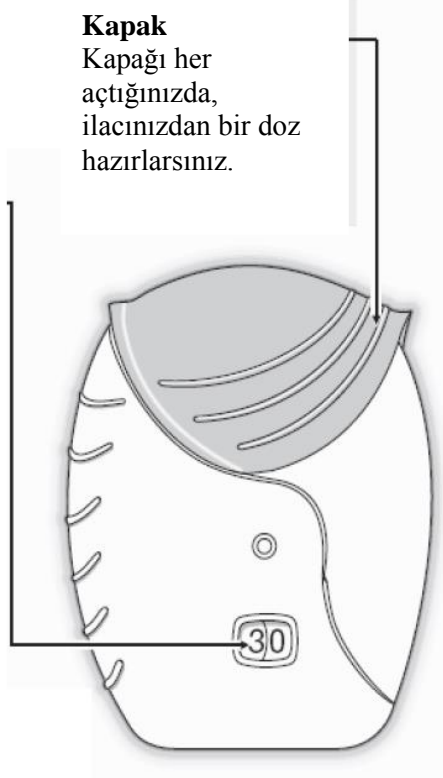
**Başlamadan önce aşağıdaki talimatları okuyunuz.**

### Doz sayacı

- Bu sayaç, inhaler içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.
- **İnhaleler kullanılmaya başlanmadan önce, tam olarak 30 dozu gösterir.**
- Kapağı her açtığımızda **1 doz** eksilir.
- **10 dozdan az kaldığında**, doz sayacının yarısı kırmızı olarak görünür.
- **Son dozu kullandıktan sonra, doz sayacının yarısı kırmızı olarak görünür ve 0 sayısını gösterir.** İnhaleriniz artık boştur.
- Eğer bundan sonra kapağı açarsanız, doz sayacı yarı kırmızıdan tamamen kırmızıya dönecektir.

### **Kapak**

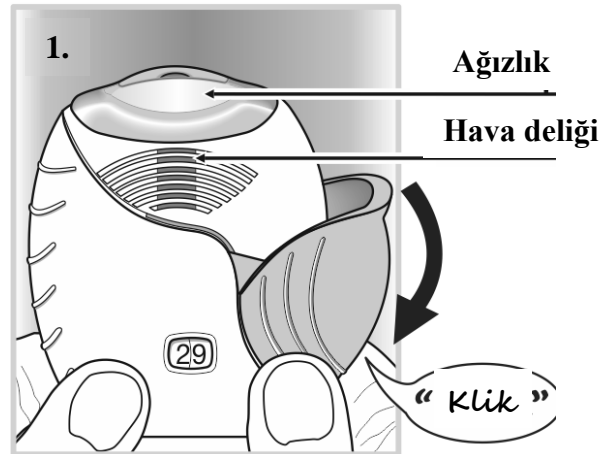
Kapağı her açtığımızda, ilacımızdan bir doz hazırlarsınız.



## Kullanım basamakları

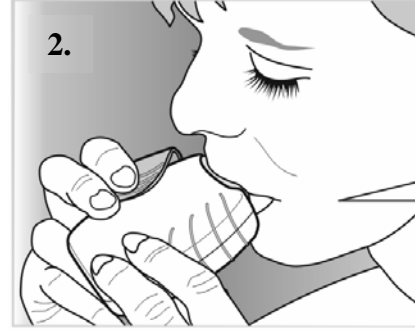
### 1) Dozun hazırlanması

- Dozunuzu almaya hazır olana kadar kapağı açmayınız. İnhaleleri sallamayınız.
- “Klik” sesini duyana kadar başlığı tamamen aşağı doğru kaydırınız.
- Artık ilacınız inhale edilmeye hazırdır.
- Bunu teyit etmek için doz sayacından **1 doz** azalır.
- Eğer “klik” sesini duyduğunuzda doz sayacı bir birim eksilmezse, inhaler dozu vermeyecektir. Herhangi bir sorunuz olduğu takdirde inhaleriniz ile birlikte eczacınıza danışınız.
- İnhaleleri hiçbir zaman sallamayınız.



## 2) İlacınızın inhale edilmesi

- İnhaleleri ağzınızdan uzakta tutarken mümkün olduğunca derin bir nefes veriniz. İnhalelerin içine doğru nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınızın arasına yerleştirerek dudaklarınızı ağızlığın çevresinde sıkıca kapayınız. Hava deliğini parmaklarınızla engellemeyiniz.
- Uzun, devamlı ve derin bir nefes alınız. Bu nefesi tutabildiğiniz kadar tutunuz (en az 3-4 saniye).
- İnhaleleri ağzınızdan uzaklaştırınız.
- Yavaş ve hafif bir nefes veriniz.
- İnhaleleri doğru kullanıyor olsanız dahi ilacın tadını alamayabilirsiniz veya hissedemeyebilirsiniz.

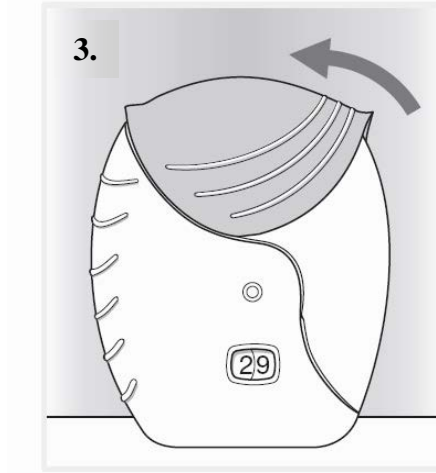


Dudaklarınız inhale etmek için ağızlığın konturlu şekli ile uyum sağlar.

## 3) İnhalelerin kapatılması

- Ağızlığı temizlemek isterseniz, kapağı kapatmadan **önce kuru bir kağıt mendil** kullanınız.
- Kapağı gidebildiği kadar yukarı doğru, ağızlığı kapayacak şekilde, kaydırınız.
- İnhaleleri kullandıktan sonra ağzınızı su ile çalkalayınız.

Bu, yan etki olarak ağız ya da boğazınızda yara gelişme ihtimalini azaltacaktır.



## 7. RUHSATI SAHİBİ

Biovesta İlaçları Limited Şirketi  
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza  
B Blok Kat 4 34394 1. Levent/İstanbul  
Tel No. : 0212 – 339 48 00  
Faks No.: 0212 – 339 48 01

## 8. RUHSAT NUMARASI

2015/204



**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**