

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 92 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) от 92 микрограма флутиказонов фуроат (fluticasone furoate) и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 100 микрограма флутиказонов фуроат и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка освободена доза съдържа приблизително 25 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран

Бял прах в светлосив инхалатор (Ellipta) с жълт капак на мундщука и брояч на дозите.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Астма

Relvar Ellipta е показан за редовна терапия на астма при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, където е подходящо прилагането на комбиниран лекарствен продукт (дългодействащ бета₂-агонист и инхалаторен кортикостероид):

- пациенти, които са незадоволително контролирани с инхалаторни кортикостероиди и „при нужда“ инхалират краткочействащи бета₂-агонисти.
- пациенти, които са вече задоволително контролирани с инхалаторни кортикостероиди и дългодействащи бета₂-агонисти.

ХОББ (Хронична обструктивна белодробна болест)

Relvar Ellipta е показан за симптоматично лечение на възрастни с ХОББ с ФЕО₁ < 70% от предвиденото нормално (пост-бронходилататорно), с анамнеза за екзацербации въпреки редовна бронходилататорна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Астма

При пациентите с астма трябва да се прилага Relvar Ellipta с такова количество активно вещество, което съответства на дозата флутиказонов фуроат, подходяща за тежестта на заболяването. Лекарите, които предписват лекарството, трябва да имат предвид, че при пациенти с астма флутиказонов фуроат 100 микрограма веднъж дневно е приблизително еквивалентен на флутиказонов пропионат 250 микрограма два пъти дневно, а флутиказонов фуроат 200 микрограма веднъж дневно е приблизително еквивалентен на флутиказонов

пропионат 500 микрограма два пъти дневно.

Възрастни и юноши на възраст на и над 12 години

Начална доза от една инхалация с Relvar Ellipta 92/22 микрограма веднъж дневно трябва да се има предвид при възрастни и юноши на и над 12 години, които имат нужда от ниска до средна доза инхалаторен кортикостероид в комбинация с дългодействащ бета₂-агонист. Ако пациентите са недостатъчно контролирани с Relvar Ellipta 92/22 микрограма, дозата може да се увеличи на 184/22 микрограма, което може да осигури допълнително подобрене на контрола върху астмата.

Състоянието на пациентите трябва редовно да се преоценява от медицински специалист, така че концентрацията на флутиказонов фуроат/вилантерол, която пациентите приемат, да се запазва оптимална и да се променя само по лекарско предписание. Дозата следва да се титрира до достигане на най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите.

Relvar Ellipta 184/22 микрограма трябва да се има предвид при възрастни и юноши на и над 12 години, които имат нужда от по-висока доза инхалаторен кортикостероид в комбинация с дългодействащ бета₂-агонист.

Обикновено пациентите усещат подобрене в белодробната функция в рамките на 15 минути след инхалиране на Relvar Ellipta. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат уведомени, че за поддържане на контрола върху симптомите на астма е необходима редовна ежедневна употреба, която да продължи дори при липсваща симптоматика.

Ако се появят симптоми в периода между два приема, трябва да се приложи инхалаторен краткодействащ бета₂-агонист за незабавно облекчаване.

Деца на възраст под 12 години

Безопасността и ефикасността на Relvar Ellipta при деца на възраст под 12 години при показанието астма не са установени.

Relvar Ellipta не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

ХОББ

Възрастни на и над 18 години

Една инхалация с Relvar Ellipta 92/22 микрограма веднъж дневно.

Relvar Ellipta 184/22 микрограма не е показан при пациенти с ХОББ. Няма допълнителна полза от прилагане на доза от 184/22 микрограма в сравнение с доза от 92/22 микрограма и има увеличен потенциален риск от пневмония и системни нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на кортикостероиди (вж. точки 4.4 и 4.8).

Обикновено пациентите усещат подобрене на белодробната функция в рамките на 16-17 минути след инхалиране на Relvar Ellipta.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Relvar Ellipta в педиатричната популация (на възраст под 18 години) за показанието ХОББ.

Специални групи пациенти:

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти на възраст 65 или повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Проучвания при лица с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане са показали увеличаване при системната експозиция на флутиказонов фураат (на C_{max} и AUC) (вж. точка 5.2).

Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да бъде предпазливо, тъй като при тях има по-голям риск от системни нежелани реакции, свързани с кортикостероидите.

При пациенти с умерено тежко или тежко чернодробно увреждане максималната доза е 92/22 микрограма (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Relvar Ellipta е само за инхалиране през устата.

Трябва да бъде прилаган по едно и също време на деня, всеки ден.

Окончателното решение за това, дали приемът на дозата да бъде сутрин или вечер трябва да се остави на преценката на лекаря.

След инхалация пациентите трябва да изплакват устата си с вода, без да я гълтат.

Ако е пропуснат прием на доза, следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден.

Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко един час преди употреба.

Когато инхалаторът се използва за първи път, не е необходимо да се проверява дали работи правилно и да се подготвя за употреба по някакъв специален начин. Трябва да се следват инструкциите за употреба стъпка по стъпка.

Инхалаторът Ellipta е опакован в гнездо, съдържащо саше със сушител за намаляване на влагата. Сашето със сушител трябва да се изхвърли и не трябва да се отваря, яде или инхалира. Пациентът трябва да бъде посъветван да не отваря гнездото, докато не е готов да инхалира доза от лекарството.

При изваждането му от гнездото, инхалаторът ще бъде в позиция „затворен”. „Използвайте до” датата трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора. „Използвайте до” датата е 6 седмици от датата на отваряне на гнездото. След тази дата инхалаторът не трябва да се използва повече. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Инструкциите за употреба „стъпка по стъпка” за 30-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 30 дни), показани по-долу, се отнасят и за 14-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 14 дни).

Инструкции за употреба

1. Прочетете това преди да започнете

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарственият продукт, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще бъде задържана в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност с една инхалация да се приеме надвишаващо дозата количество от лекарствения продукт или двойна доза.

Брояч на дозите

Той показва колко дози от лекарството са останали в инхалатора.

Преди инхалаторът да е бил използван, броячът показва точно 30 дози.

Той отброява с **1** по-малко всеки път, когато отворите капака.

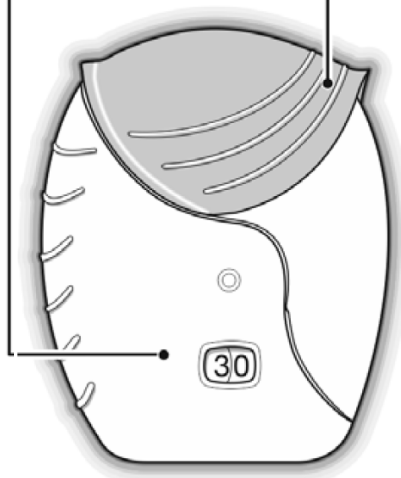
Когато са останали по-малко от 10 дози, половината от брояча показва червено.

След като използвате последната доза, **половината от брояча показва червено и се появява цифрата 0.** Вашият инхалатор сега е празен.

Ако след това отворите капака на инхалатора, броячът на дозите ще се промени от наполовина червен на изцяло червен.

Капак

Всеки път, когато го отваряте, пригответе една доза от лекарството.

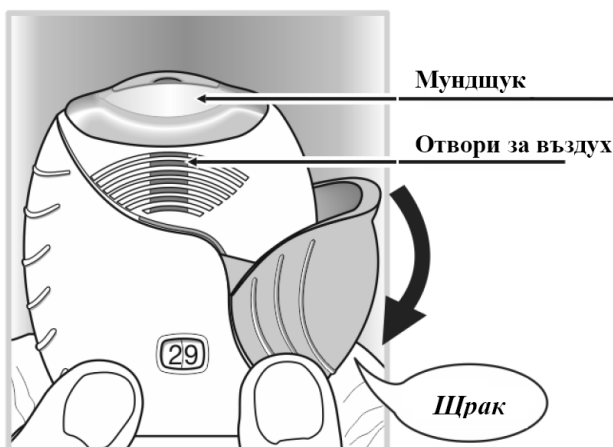


2. Приготвяне на доза

Отворете капака, когато сте готови да инхалирате доза. Инхалаторът не трябва да се разклаща.

Плъзнете капака надолу, докато се чуе щракване. Сега лекарственият продукт е готов за инхалиране.

За потвърждение броячът на дозите отброява с 1 по-малко. Ако, когато се чуе щракването, броячът не отброи, инхалаторът няма да освободи доза и трябва да се занесе обратно на фармацевта за съвет.



3. Как да се инхалира лекарственият продукт

Инхалаторът трябва да се държи далеч от устата и трябва да се издиша колкото е възможно, но не трябва да се издишва в инхалатора.

Мундшукът трябва да се постави между устните и след това устните трябва да се затворят плътно около него. По време на употреба отворите за въздух не трябва да се покриват с пръсти.

- Инхалирайте с едно продължително, равномерно и дълбоко вдишване. Дъхът трябва да се задържи без да се издишва, колкото е възможно най-дълго (най-малко 3 – 4 секунди).
- Отстранете инхалатора от устата.
- Издишайте бавно и спокойно.



Възможно е да не усетите лекарствения продукт или вкуса му, дори когато инхалаторът се използва правилно.

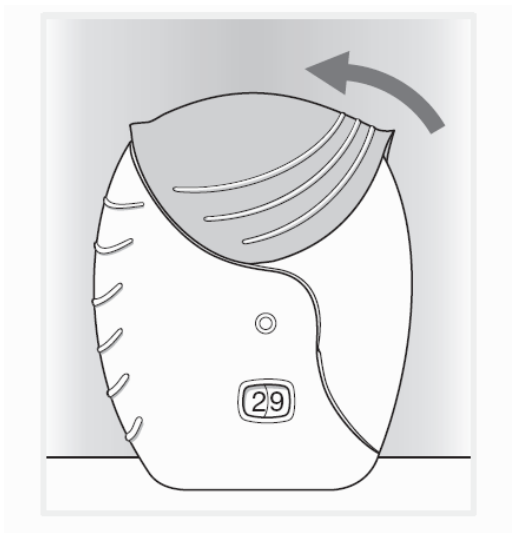
Мундшукът на инхалатора може да се почисти със суха кърпа, преди да се затвори капакът.

4. Затворете инхалатора и изплакнете устата си

Плъзнете капака нагоре докдето може, за да покрие мундшука.

След като сте използвали инхалатора, изплакнете устата си с вода без да я гълтате.

Това ще намали вероятността да получите възпаление в устата или гърлото като нежелани реакции.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Влошаване на заболяването

Флутиказонов фуроат/вилантерол не трябва да бъде използван за лечение на симптомите на остър астматичен пристъп или остра екзацербация при ХОББ, които налагат използването на краткочействащ бронходилататор. Увеличаване на употребата на краткочействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите показва влошаване на контрола и налага пациентът да бъде прегледан от лекар.

Пациентите с астма или ХОББ не трябва да прекъсват лечението с флутиказонов фуроат/вилантерол без лекарски контрол, тъй като след прекъсването симптомите могат да се появят отново.

По време на лечение с флутиказонов фуроат/вилантерол могат да настъпят свързани с астмата нежелани реакции и екзацербации. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат след започване на лечението с Relvar Ellipta.

Парадоксален бронхоспазм

Може да се появи парадоксален бронхоспазм с внезапно увеличаване на хриповете след прием на дозата. Това състояние трябва да се третира незабавно с краткочействащ инхалаторен бронходилататор. Трябва незабавно да се преустанови употребата на Relvar Ellipta, да се направи оценка на състоянието на пациента и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Сърдечно-съдови ефекти

Сърдечно-съдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. суправентрикуларна тахикардия и екстрасистоли, могат да се наблюдават при симпатикомиметични лекарствени продукти, включително Relvar Ellipta. В плацебо-контролирано проучване при участници с умерена ХОББ и анамнеза за, или повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, не е наблюдавано повишаване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти, получаващи флутиказонов фуроат/вилантерол в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Поради това флутиказонов фуроат/вилантерол трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване или нарушения на сърдечния ритъм, тиреотоксикоза, некоригирана хипокалиемия или пациенти, предразположени към ниски нива на серумния калий.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане трябва да се използва доза от 92/22 микрограма и тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за системни нежелани реакции, свързани с употребата на кортикостероиди (вж. точка 5.2).

Системни реакции, свързани с употреба на кортикостероиди

При всеки инхалаторен кортикостероид, по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време, е възможно да се появят системни реакции. Появата на тези реакции е по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на

надбъбречната функция, намаляване на минералната плътност на костите, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома и рядко редица психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройства на съня, тревожност, депресия или агресия (особено при деца).

Флутиказонов фуроат/вилантерол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с белодробна туберкулоза или при пациенти с хронични или нелекувани инфекции.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Хипергликемия

Докладвани са случаи на повишаване на нивата на кръвната захар при пациенти с диабет и това трябва да се има предвид при предписване на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

Пневмония при пациенти с астма

Случаите на пневмония при пациенти с астма са били чести при по-високите дози. Случаите на пневмония при пациенти с астма, приемащи флутиказонов фуроат/вилантерол 184/22 микрограма са били много повече в сравнение с тези при пациенти, приемащи флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма или плацебо (вж. точка 4.8). Не са били идентифицирани рискови фактори.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично значими лекарствени взаимодействия, медирани от флутиказонов фуроат/вилантерол в клинични дози, се считат малко вероятни, поради ниските плазмени концентрации, които се достигат след инхалаторно дозиране.

Взаимодействие с бета-блокери

Бета₂-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефекта на бета₂-адренергичните агонисти. Едновременното приложение на неселективни и селективни бета₂-адренергични блокери трябва да се избягва, освен ако има наложителни причини за тяхната употреба.

Взаимодействие с СYP3A4 инхибитори

Флутиказонов фуроат и вилантерол бързо се очистват чрез екстензивен метаболизъм при първо преминаване чрез чернодробния ензим СYP3A4.

Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане с мощни СYP 3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, ритонавир, продукти, съдържащи кобицистат), тъй като съществува възможност за повишаване на системната експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол. Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличението на риска от системни кортикостероидни нежелани реакции, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни нежелани реакции. Проучване за лекарствени взаимодействия с СYP3A4 с повтарящи се дози е било проведено при здрави индивиди с комбинацията флутиказонов фуроат/вилантерол (184/22 микрограма) и мощния СYP3A4 инхибитор кетоконазол (400 mg). Едновременното приложение е повишило средните стойности на AUC₍₀₋₂₄₎ и C_{max} на флутиказонов фуроат, съответно с 36% и 33%. Повишаването на експозицията на флутиказонов фуроат се свързва с 27% намаляване на 0-24 часовия теловен среден серумен кортизол. Едновременното приложение повишава средните стойности на AUC_(0-t) и C_{max} на вилантерол съответно с 65% и 22%. Повишаването на експозицията на вилантерол не е било свързано с увеличаване на системните ефекти на бета₂-агонистите върху сърдечната честота, нивата на серумния калий или QTcF интервала.

Взаимодействие с инхибитори на P-гликопротеин

Флутиказоновият фуроат и вилантерол са субстрати на P-гликопротеин (P-gp). Клинично фармакологично проучване при здрави индивиди с приложение на вилантерол, едновременно с мощния P-gp и умерен СYP3A4 инхибитор верапамил, не е показало никакъв значим ефект върху фармакокинетиката на вилантерол. Не са провеждани клинични фармакологични проучвания със специфичен P-gp инхибитор и флутиказонов фуроат.

Симпатикомиметични лекарствени продукти

Едновременното приложение на други симпатикомиметични лекарствени продукти (самостоятелно или като част от комбинирана терапия) може да потенцира нежеланите реакции на флутиказонов фуроат/вилантерол. Relvar Ellipta не трябва да се използва в комбинация с други дългодействащи бета₂-адренергични агонисти или лекарствени продукти, съдържащи дългодействащи бета₂-адренергични агонисти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност при експозиции, които нямат съответно клинично приложение (вж. точка 5.3). Липсват или има ограничени данни от употребата на флутиказонов фуроат и вилантерол трифенатат при бременни жени.

Приложението на флутиказонов фуроат/вилантерол при бременни жени може да се обмисли, само ако очакваните ползи за майката надвишават потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Няма достатъчна информация за екскрецията на флутиказонов фуроат или вилантерол трифенатат и/или метаболитите в кърмата. Все пак, други кортикостероиди и бета₂-агонисти са открити в кърмата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачета.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с флутиказонов фуроат/вилантерол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Няма данни по отношение на фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват ефект на флутиказонов фуроат/вилантерол трифенатат върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флутиказонов фуроат или вилантерол не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните от големи клинични проучвания за астма и ХОББ са използвани за определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с флутиказонов фуроат/вилантерол. В програмата за клинично разработване за астма общо 7 034 пациенти са били включени в интегрирана оценка на нежеланите реакции. В програмата за клинично разработване за ХОББ общо 6 237 участници са били включени в интегрирана оценка на нежеланите реакции.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с флутиказонов фуроат и вилантерол са главоболие и назофарингит. С изключение на пневмония и фрактури, профилът на безопасност е подобен при пациентите с астма и ХОББ. По време на клиничните проучвания, пневмония и фрактури са наблюдавани по-често при пациентите с ХОББ.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени в зависимост от системно-органния клас и честотата. За класификация на честотите е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Във всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония* Инфекция на горните дихателни пътища Бронхит Грип Кандидоза на устата и гърлото	Чести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария.	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Нечести
Психични нарушения	Тревожност	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор	Много чести Редки
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Нечести
Сърдечни нарушения	Екстрасистоли Палпитации Тахикардия	Нечести Редки Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит Орофарингеална болка Синуит Фарингит Ринит Кашлица Дисфония Парадоксален бронхоспазъм	Много чести Чести Редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Болка в гърба Фрактури** Мускулни спазми	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Чести

*, ** Вижте по-долу „Описание на избрани нежелани реакции”

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

*Пневмония (вж. точка 4.4)

В интегриран анализ от две репликативни едногодишни проучвания при умерена до тежка ХОББ (среден предвиден пост-бронходилататорен скринингов ФЕО₁ 45%, стандартно отклонение (SD) 13%) с екзацербация в предишната година (n = 3 255), броят на случаите на пневмония за 1 000 пациентогодини е 97,9 при флутиказонов фуроат/вилантерол (FF/VI) 184/22 микрограма, 85,7 при FF/VI 92/22 микрограма и 42,3 при групата на вилантерол (VI) 22 микрограма. Броят на случаите на тежка пневмония на 1 000 пациентогодини е съответно 33,6, 35,5 и 7,6, а броят на случаите на сериозна пневмония на 1 000 пациентогодини е 35,1 при FF/VI 184/22 микрограма, 42,9 при FF/VI 92/22 микрограма, 12,1 при VI 22 микрограма. След корекция според експозицията случаите на пневмония с летален изход са 8,8 при FF/VI 184/22 микрограма спрямо 1,5 при FF/VI 92/22 микрограма и 0 при VI 22 микрограма.

В плацебо-контролираното проучване (SUMMIT) при пациенти с умерена ХОББ (среден процент пост-бронходилататорен скринингов ФЕО₁ 60%, SD 6%) и анамнеза за, или повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, честотата на пневмония при FF/VI, FF, VI и плацебо е: нежелани реакции (6%, 5%, 4%, 5%); сериозни нежелани реакции (3%, 4%, 3%, 3%); смъртни случаи по време на терапията, за които е преценено, че се дължат на пневмония (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); коригираните спрямо експозицията честоти (за 1 000 години лечение) са: съответно нежелани реакции (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); сериозни нежелани реакции (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); смъртни случаи по време на терапията, за които е преценено, че се дължат на пневмония (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

В интегриран анализ от 11 проучвания при астма (7 034 пациенти) честотата на пневмонията на 1 000 пациентогодини е 18,4 при FF/VI 184/22 микрограма спрямо 9,6 при FF/VI 92/22 микрограма и 8,0 в групата на плацебо.

**Фрактури

В две репликативни 12-месечни проучвания при общо 3 255 пациенти с ХОББ честотата на фрактурите на кости като цяло е била ниска при всички третирани групи, с по-висока честота при всички групи, приемащи Relvar Ellipta (2%), сравнени с групата, приемаща вилантерол 22 микрограма (<1%). Въпреки че е имало повече фрактури при групите, приемащи Relvar Ellipta в сравнение с групата, приемаща вилантерол 22 микрограма, фрактури, които са типично свързани с употребата на кортикостероиди (напр. спинална компресия/тораколумбални вертебрални фрактури, проксимални феморални и ацетабуларни фрактури) са наблюдавани при <1% в рамената, третирани с Relvar Ellipta и вилантерол.

В проучването SUMMIT, честотата на всички случаи на фрактури при FF/VI, FF, VI и плацебо е 2% във всяко рамо; фрактури, често свързвани с употребата на ИКС, са по-малко от 1 % във всяко рамо. Коригираните спрямо експозицията честоти (за 1 000 години лечение) за всички случаи на фрактури са: съответно 13,6; 12,8; 13,2; 11,5; фрактури, често свързвани с употребата на ИКС са съответно 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

При интегриран анализ от 11 проучвания за астма (7 034 пациенти), честотата на фрактурите е била <1% и те обикновено са били свързани с травма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Предозиране на флутиказонов фуроат/вилантерол може да причини признаци и симптоми, дължащи се на действието на отделните компоненти, включително такива, наблюдавани при предозиране на други бета₂-агонисти и в съответствие с познатите класови ефекти на инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Лечение

Няма специфично лечение при предозиране с флутиказонов фуроат/вилантерол. При предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение със съответно

проследяване при необходимост.

Кардиоселективна бета-блокада трябва да се обмисли само при задълбочаващи се ефекти от предозиране с вилантерол, които са клинично обезпокоителни и които не се повлияват от поддържащи мерки. Кардиоселективни бета-блокиращи лекарствени продукти трябва да се използват с предпазливост при пациенти с анамнеза за бронхоспазъм.

Последващите мерки трябва да са в съответствие с клиничната практика или както се препоръчва от националния център по отравяния, при наличие на такъв център.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергични средства АТС код: R03AK10.

Механизъм на действие

Флутиказоновият фуроат и вилантерол са представители на два класа лекарства (синтетичен кортикостероид и селективен, дългодействащ бета₂-рецепторен агонист).

Фармакодинамични ефекти

Флутиказонов фуроат

Флутиказоновият фуроат е синтетичен трифлуориран кортикостероид с мощно противовъзпалително действие. Не е известен точният механизъм, чрез който флутиказоновият фуроат повлиява симптомите на астма и ХОББ. Установено е, че кортикостероидите имат широк обхват на въздействия върху много типове клетки (напр. еозинофили, макрофаги, лимфоцити) и медиатори (напр. цитокини и хемокини, участващи във възпалителния процес).

Вилантерол трифенатат

Вилантерол трифенатат е селективен дългодействащ бета₂-адренергичен агонист (ДДБА). Счита се, че фармакологичните ефекти на бета₂-адренорецепторните агонисти, включително вилантерол трифенатат, се дължат, най-малкото частично, на стимулиране на интрацелуларната аденилатциклаза, ензим, който катализира превръщането на аденозин трифосфат (АТФ) до цикличен-3',5'-аденозин монофосфат (цикличен АМФ). Повишените нива на цикличен АМФ предизвикват отпускане на бронхиалната гладка мускулатура и инхибиране на освобождаването на медиатори на свръхчувствителност от бърз тип от клетките, особено от мастоцитите.

Между кортикостероидите и ДДБА настъпват молекулярни взаимодействия, при които стероидите активират бета₂-рецепторния ген, повишавайки броя и чувствителността на рецепторите и ДДБА подготвят глюкокортикоидния рецептор за стероиднозависимо активиране и повишават клетъчната нуклеарна транслокация. Тези синергични взаимодействия водят до увеличена противовъзпалителна активност, което е доказано *in vitro* и *in vivo*, при голям брой клетки на възпалението, свързани с патофизиологията на астмата и ХОББ. В мононуклеарни клетки от периферна кръв на участници с ХОББ, е наблюдаван по-голям противовъзпалителен ефект при приложение на комбинацията флутиказонов фуроат/вилантерол, в сравнение с флутиказонов фуроат, прилаган самостоятелно при концентрации, достигнати с клинични дози. Засиленият противовъзпалителен ефект на ДДБА компонента е подобен на този, получен с други ИКС/ДДБА комбинации.

Клинична ефикасност и безопасност

Астма

В три фаза III рандомизирани, двойнослепи проучвания (HZA106827, HZA106829 и HZA106837) с различна продължителност са били оценени безопасността и ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол при възрастни и юноши с персистираща астма. Всички участници са използвали ИКС (инхалаторен кортикостероид) със или без ДДБА за най-малко 12 седмици преди визита 1. В проучване HZA106837 всички пациенти са имали най-малко една екзацербация в годината преди визита 1, която е изисквала лечение с перорални кортикостероиди. В проучване HZA106827 с продължителност 12 седмици е била оценена ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=201] и флутиказонов фуроат 92 микрограма [n=205] в сравнение с плацебо [n=203], всички прилагани веднъж дневно. В проучване HZA106829 с продължителност 24 седмици е била оценена ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол 184/22 микрограма [n=197] и флутиказонов фуроат 184 микрограма [n=194], прилагани и в двата случая веднъж дневно в сравнение с флутиказонов пропионат 500 микрограма два пъти дневно [n=195].

В проучвания HZA106827/ HZA106829 допълнителните първични крайни точки за ефикасност са били промяната от изходното ниво на преддозовата стойност (пред-бронходилаторно и преддозово) на ФЕО₁ при клинична визита в края на периода на лечение при всички участници и тегловен среден сериен ФЕО₁ в продължение на 0-24 часа след приложение на дозата, изчислен в подгрупа от участници в края на периода на лечение. Промяната от изходно ниво на процента 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист, при нужда, по време на лечението е била вторична крайна точка със статистическа. Резултатите от първичните и ключовите вторични крайни точки при тези проучвания са представени в Таблица 1.

Таблица 1 – Резултати от първични и ключови вторични крайни точки в HZA106827 и HZA106829

Проучване №	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 веднъж дневно спрямо FF 184 веднъж дневно	FF/VI 184/22 веднъж дневно спрямо FP 500 два пъти дневно	FF/VI 92/22 веднъж дневно спрямо FF 92 веднъж дневно	FF/VI 92/22 веднъж дневно спрямо плацебо веднъж дневно
Промяна от изходно ниво на преддозов ФЕО₁ по метод на попълване на липсващите данни (Last Observation Carried Forward (LOCF))				
Разлика в лечението	193 ml	210 ml p<0,001	36 ml	172 ml
P стойност (95% CI)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
Тегловен среден сериен ФЕО₁ в течение на 0-24 часа след приложение на дозата				
Разлика в лечението	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P стойност (95% CI)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
Промяна спрямо изходното ниво на процента 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист при нужда				
Разлика в лечението	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P стойност (95% CI)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
Промяна от изходно ниво на процента на 24-часови периоди без симптоми				
Разлика в лечението	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P стойност (95% CI)	p=0,010 (2,0; 14,8)	p=0,137 (-1,6; 11,3)	p<0,001 (6,2; 18,1)	p<0,001 (12,0; 23,9)
Промяна от изходно ниво на сутрешния (AM) върхов експираторен дебит				
Разлика в лечението	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P стойност (95% CI)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
Промяна от изходно ниво на вечерния (PM) върхов експираторен дебит				
Разлика в лечението	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P стойност (95% CI)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	p<0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = флутиказонов фуроат/вилантерол

HZA106837 е било с различна продължителност на лечението (от минимум 24 седмици до максимум 76 седмици, като по-голямата част от пациентите са били на лечение най-малко 52 седмици). В HZA106837 пациентите са били рандомизирани да приемат веднъж дневно флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=1 009] или флутиказонов фуроат 92 микрограма [n=1 010]. В HZA106837 първичната крайна точка е била времето до първата тежка екзацербация на астмата. Тежка екзацербация на астма е определена като влошаване на астмата, налагащо употребата на системни кортикостероиди в продължение на най-малко 3 дни или хоспитализация, или посещение в отделение за спешна помощ, дължащо се на астма, която е наложила приложение на системни кортикостероиди. Коригираното средно изменение от изходно ниво на преддозовата стойност на ФЕО₁ също е било оценено като вторична крайна точка.

В HZA106837 рискът от поява на тежка екзацербация на астма при пациенти, приемали флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, е бил намален с 20 % в сравнение с

флутиказонов фуроат 92 микрограма самостоятелно (коефициент на риска 0,795; $p=0,036$ 95% CI 0,642; 0,985). Честотата на тежките екзацербации на астма за един пациент за една година е била 0,19 в групата на флутиказонов фуроат 92 микрограма (приблизително 1 на всеки 5 години) и 0,14 в групата на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма (приблизително 1 на всеки 7 години). Съотношението между честотата на екзацербации за флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма и флутиказонов фуроат 92 микрограма е било 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Това представлява 25 % намаление на честотата на тежките екзацербации на астма за лица, които са на лечение с флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма в сравнение с флутиказонов фуроат 92 микрограма ($p=0,014$). 24-часовият бронходилататорен ефект на флутиказонов фуроат/вилантерол е бил поддържан през целия едногодишен период на лечение без данни за загуба на ефикасност (без тахифилаксия). Флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма последователно показва 83 ml до 95 ml подобрения в преддозовия ФЕО₁ на 12-та, 36-та и 52-ра седмица и в крайната точка, в сравнение с флутиказонов фуроат 92 микрограма ($p<0,001$ 95% CI 52, 126 ml в крайната точка). Четиридесет и четири процента от пациентите в групата на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма са били добре контролирани (ACQ7 $\leq 0,75$) в края на лечението, в сравнение с 36 % от пациентите в групата на флутиказонов фуроат 92 микрограма ($p<0,001$ 95% CI 1,23; 1,82).

Проучвания спрямо комбинации салметерол/флутиказонов пропионат

При едно 24-седмично проучване (HZA113091) при възрастни пациенти и юноши с неконтролирана персистираща астма, и двете лечения – флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, прилаган веднъж дневно вечер, и салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма, прилаган два пъти дневно, са показали подобрения от изходно ниво на белодробната функция. Коригираните средни нараствания при лечението от изходна стойност на тегловните средни 0-24 часа стойности на ФЕО₁ от 341 ml (флутиказонов фуроат/вилантерол) и 377 ml (салметерол/флутиказонов пропионат) са показали цялостно подобрение на белодробната функция за 24 часа и при двете терапии. Коригираната средна разлика при лечението от -37 ml между групите не е била статистически значима ($p=0,162$). За преддозовия ФЕО₁ участниците в групата на флутиказонов фуроат/вилантерол са достигнали средно изменение по метода на най-малките квадрати от изходно ниво от 281 ml, а участниците в групата на салметерол/флутиказонов пропионат са достигнали промяна от 300 ml; (разликата в коригираната средна стойност от -19 ml (95%CI:-0,073; 0,034) не е била статистически значима ($p=0,485$).

Проведено е 24-седмично рандомизирано двойносляпо проучване с паралелни групи (201378) за демонстриране на неинфериорност (с използване на граница от -100 ml за преддозовата стойност на ФЕО₁) на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма веднъж дневно спрямо салметерол/FP 50/250 микрограма два пъти дневно при възрастни и юноши, чиято астма е добре контролирана след 4-седмично незаслепено лечение със салметерол/FP 50/250 микрограма два пъти дневно (N = 1504). Участниците, рандомизирани на FF/VI веднъж дневно, поддържат функцията на белите дробове, сравнима с тези, рандомизирани на салметерол/FP два пъти дневно [разлика в преддозовата стойност на ФЕО₁ от +19 ml (95% CI: -11; 49)].

Не са правени сравнителни проучвания срещу салметерол/флутиказонов пропионат или срещу други комбинации ИКС/ДДБА, за да се сравнят по подходящ начин ефектите върху екзацербациите на астма.

Монотерапия с флутиказонов фуроат

Едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо плацебо контролирано проучване (FFA112059) оценява безопасността и ефикасността на флутиказонов фуроат 92 микрограма веднъж дневно [n= 114] и флутиказонов пропионат 250 микрограма два пъти дневно [n=114] спрямо плацебо [n=115] при възрастни и юноши с персистираща астма. Всички участници е трябвало да бъдат на стабилна доза ИКС за най-малко 4 седмици преди визита 1 (скринираща визита) и

използването на бета₂-адренергични агонисти (ДДБА) не е било позволено в рамките на 4 седмици от визита 1. Първичната крайна точка за ефикасност е промяна от изходното ниво на преддозовия (пред-бронходилаторно и преддозово) ФЕО₁ при клинична визита в края на периода на лечение. Промяната от изходното ниво на процента на 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист, при нужда, по време на 24-седмичния период на лечение е вторична крайна точка със статистическа сила. В точка от времето на 24-та седмица флутиказоновият фуроат и флутиказоновият пропионат увеличават преддозовата стойност на ФЕО₁ съответно с 146 ml (95% CI 36; 257 ml, p=0,009) и 145 ml (95% CI 33; 257 ml, p=0,011) в сравнение с плацебо. Флутиказоновият фуроат и флутиказоновият пропионат увеличават процента на 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист при нужда, съответно с 14,8% (95% CI 6,9; 22,7, p<0,001) и 17,9% (95% CI 10,0; 25,7, p<0,001) спрямо плацебо.

Провокационно проучване с използване на алерген

Бронхопротективният ефект на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма по отношение на ранния и късния астматичен отговор към инхалаторен алерген е оценен в плацебо-контролирано, с повтарящи се дози, четворно кръстосано проучване (HZA113126) при пациенти с лека астма. Пациентите са рандомизирани да получават флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, FF 92 микрограма, вилантерол 22 микрограма или плацебо веднъж дневно за 21 дни последвано от провокация с използване на алерген 1 час след крайната доза. Алергенът е бил от акари от домашен прах, котешки епидермални клетки, или полен от бреза, като изборът се е основавал на индивидуалните скриниращи тестове. Серийни измервания на ФЕО₁ са сравнени със стойностите преди провокацията с алергена, получени след инхалиране на физиологичен разтвор (изходно). Като цяло, най-големите ефекти върху ранния астматичен отговор са наблюдавани с флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, сравнени с флутиказонов фуроат 92 микрограма или вилантерол 22 микрограма самостоятелно. Както флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, така и флутиказонов фуроат 92 микрограма на практика премахват късния астматичен отговор в сравнение с вилантерол самостоятелно. Флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма осигурява значително по-голяма защита срещу алерген-индуцираната бронхиална хиперреактивност в сравнение с монотерапиите с флутиказонов фуроат и вилантерол както е оценено на 22-ия ден с помощта на провокация с метахолин.

Проучване на бронхопротективните ефекти и ефектите върху хипоталамо-хипофизо-надбъбречната (НРА) ос

Бронхопротективните ефекти и ефектите върху НРА-оста на FF спрямо FP или будезонид (BUD) са оценени в плацебо-контролирано, кръстосано проучване (203162) с ескалация на дозата при многократно приложение при 54 възрастни с анамнеза за астма, характеризираща се с хиперреактивност на дихателните пътища и ФЕО₁≥65% от предвиденото. Пациентите са рандомизирани на един или два периода на лечение, състоящи се от пет 7-дневни фази на ескалация на дозата на FF (25, 100, 200, 400, 800 микрограма/ден), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 микрограма/ден), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 микрограма/ден) или плацебо. След всяка фаза на ескалация на дозата са оценени бронхопротекцията чрез хиперреактивност на дихателните пътища към провокация с аденозин-5'-монофосфат (АМФ) (провокираща концентрация, предизвикваща ≥20% понижаване на ФЕО₁ [АМФ PC20]) и 24-часовия тегловен среден серумен кортизол.

В рамките на одобрените терапевтични дозови интервали за астма, стойностите на АМФ PC20 (mg/ml) и на потискане на кортизола (%) са съответно: 81 до 116 mg/ml и 7 до 14% за FF (100 до 200 микрограма/ден), 20 до 76 mg/ml и 7 до 50% за FP (200 до 2 000 микрограма/ден), и 24 до 54 mg/ml и 13 до 44% за BUD (400 до 1 600 микрограма/ден).

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Програмата за клинично разработване, свързана с ХОББ, включва едно 12-седмично (HZC113107), две 6-месечни (HZC112206, HZC112207), две едногодишни (HZC102970, HZC102871) и едно > 1-годишно проучване (SUMMIT). Те са рандомизирани контролирани проучвания при пациенти, с клинична диагноза ХОББ. Тези проучвания включват измерване на белодробната функция, диспнеята и умерено тежките, и тежките екзацербации.

Шестмесечни проучвания

HZC112206 и HZC112207 са 24 –седмични рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания с паралелни групи, сравняващи ефекта на комбинацията спрямо вилантерол и флутиказонов фуроат самостоятелно, и плацебо. HZC112206 оценява ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол 46 /22 микрограма [n=206] и флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=206], спрямо флутиказонов фуроат 92 микрограма [n=206], вилантерол 22 микрограма [n=205] и плацебо [n = 207], всички приложени веднъж дневно. HZC112207 оценява ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=204] и флутиказонов фуроат/вилантерол 184/22 микрограма [n=205], спрямо флутиказонов фуроат 92 микрограма [n=204], флутиказонов фуроат 184 микрограма [n=203] и вилантерол 22 микрограма [n=203], и плацебо [n = 205], всички приложени веднъж дневно.

Било е необходимо всички пациенти да имат анамнеза за най-малко 10 пакета-години тютюнопушене; съотношение ФЕО₁/ФВК след приложение на салбутамол по-малко от или равно на 0,70; ФЕО₁ след приложение на салбутамол по-малък от или равен на 70% от предвиденото и да имат сбор от теста за ниво на диспнея по модифицираната скала на британския медицински изследователски съвет (Modified Medical Research Council - mMRC) ≥ 2 (скала 0-4) при скриниране. При скриниране, средният пред-бронходилататорен ФЕО₁ е 42,6% и 43,6% от предвиденото и средната обратимост е съответно 15,9% и 12,0% при HZC112206 и HZC112207. Допълнителни първични крайни точки в двете проучвания са тегловните средни стойности на ФЕО₁ от час 0 до 4 часа след дозата на ден 168 и промяна от изходната стойност на преддозовия ФЕО₁ на ден 169.

Интегриран анализ на двете проучвания показва, че флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма подобрява клинично значимо белодробната функция. На ден 169 флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма и вилантерол повишава коригираната средна преддозна стойност на ФЕО₁ съответно с 129 ml (95% CI: 91, 167 ml, p < 0,001) и с 83 ml (95% CI: 46, 121 ml, p < 0,001), в сравнение с плацебо. Флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма повишава преддозовата стойност на ФЕО₁ с 46 ml, в сравнение с вилантерол (95% CI: 8, 83 ml, p = 0,017). На ден 168 флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма и вилантерол повишават коригираната тегловна средна стойност на ФЕО₁ за периода 0 - 4-ти час съответно с 193 ml (95% CI: 156, 230 ml, p < 0,001) и с 145 ml (95% CI: 108, 181 ml, p < 0,001), в сравнение с плацебо. Флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма повишава коригираната тегловна средна стойност на ФЕО₁ за периода 0 - 4-ти час с 148 ml, в сравнение със самостоятелно приложен флутиказонов фуроат (95% CI: 112, 184 ml, p < 0,001).

12-месечни проучвания

Проучванията HZC102970 и HZC102871 са 52-седмични рандомизирани, двойнослепи, паралелно-групови проучвания, сравняващи ефекта на флутиказонов фуроат/вилантерол 184/22 микрограма, флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, флутиказонов фуроат/вилантерол 46/22 микрограма спрямо вилантерол 22 микрограма, всички приложени веднъж дневно, по отношение на годишната честота на умерени/тежки екзацербации при участници с ХОББ с анамнеза за тютюнопушене най-малко 10 пакетогодини и със съотношение на ФЕО₁/ФВК след приложение на салбутамол по-малко от или равно на 0,70 и стойност на ФЕО₁ след приложение на салбутамол по-малка или равна на 70 % от предвиденото и

документирана анамнеза за ≥ 1 екзацербация на ХОББ, при която се е наложило лечение с антибиотици и/или перорални кортикостероиди или хоспитализация по време на 12-те месеца предхождащи визита 1. Първичната крайна точка е годишната честота на умерено тежки и тежки екзацербации. Умерени/тежки екзацербации са определени като влошаващи се симптоми, при които се е налагало лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотици или хоспитализация. Проучванията са имали 4 седмичен въвеждащ период, по време на който всички участници са приемали на отворен принцип салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма два пъти дневно, за да се стандартизира фармакотерапията за ХОББ и да се стабилизира заболяването преди рандомизиране на заслепеното лечение за 52 седмици. Преди въвеждащия период, участниците са прекъснали употребата на предишни лекарства за ХОББ, с изключение на краткодействащи бронходилататори. Едновременната употреба на инхалаторни дългодействащи бронходилататори (бета₂-агонисти и антихолинергици), продукти, съдържащи комбинацията ипратропиум/салбутамол, перорални бета₂-агонисти и продукти, съдържащи теофиллин, не са позволявани по време на периода на лечение. Позволявани са перорални кортикостероиди и антибиотици за бързо терапевтично повлияване на екзацербациите на ХОББ с точно определени указания за употреба. По време на проучванията участниците са приемали салбутамол при нужда.

Резултатите от двете проучвания показват, че лечението с флутиказонов фуоат/вилантерол 92/22 микрограма веднъж дневно води до по-ниска годишната честота на умерените/тежките екзацербации на ХОББ в сравнение с вилантерол (таблица 2).

Таблица 2: Анализ на честотата на екзацербации след 12 месечно лечение

Крайна точка	HZC102970		HZC102871		Интегрирани HZC102970 и HZC102871	
	Вилантерол (n=409)	флутиказонов фуроат/ вилантерол 92/22 (n=403)	Вилантерол (n=409)	флутиказонов фуроат/ вилантерол 92/22 (n=403)	Вилантерол (n=818)	флутиказонов фуроат/ вилантерол 92/22 (n=806)
Умерено тежки и тежки екзацербации						
Коригирана средна годишна честота	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Съотношение спрямо вилантерол 95% CI p-стойност % на намаляване (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)
Абсолютна разлика в броя на година спрямо вилантерол (95% CI)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Време до първата екзацербация: Относителен риск (95% CI) % на намаляване на риска p-стойност		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

При интегриран анализ на HZC102970 и HZC102871 на Седмица 52 е наблюдавано подобрение при сравнение на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма спрямо вилантерол 22 микрограма в коригираната средна преддозовата стойност на ФЕО₁ (42 ml 95% CI: 19; 64 ml, p<0,001). 24-часовия бронходилататорен ефект на флутиказонов фуроат/вилантерол е поддържан след първата доза за едногодишния период на лечение без данни за загуба на ефикасност (без тахифилаксис).

Общо при скрининга в двете проучвания 2009 (62%) пациенти са имали анамнеза/рискови фактори за сърдечносъдов риск. Честотата на анамнеза/рискови фактори за сърдечносъдов риск е била сходна във всички групи на лечение, като най-често пациенти са страдали от хипертония (46%) следвани от тези с хиперхолестеролемия (29%) и захарен диабет (12%). В тази подгрупа са били наблюдавани сходни ефекти на намаляване на умерено тежките и тежките екзацербации, както при общата популация. При пациентите с анамнеза/рискови фактори за сърдечносъдов риск флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма са довели до значително по-ниска годишна честота на умерено тежки/тежки екзацербации при ХОББ в

сравнение с вилантерол (коригирана средна годишна честота, съответно 0,83 и 1,18; 30% намаление (95% CI 16; 42%; $p < 0,001$)). При тази подгрупа са наблюдавани подобрения и на 52-ра седмица при сравнение на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма спрямо вилантерол 22 микрограма по отношение на коригираната средна преддозовата стойност на ФЕО₁ (44 ml 95% CI: 15; 73 ml, ($p = 0,003$)).

Проучвания с продължителност > 1 година

SUMMIT е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване, оценяващо ефекта на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма в сравнение с плацебо върху преживяемостта при 16 485 участници. Първичната крайна точка е смъртност по всяка причина, а вторична крайна точка е комбинация от сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смърт по време на лечение, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, нестабилна ангина или преходна исхемична атака).

Преди рандомизиране, участниците е трябвало да преустановят, използваните на изходно ниво предшествващи лечения на ХОББ, които включват дългодействащи бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди (28%), дългодействащи бронходилататори самостоятелно (11%) и инхалаторни кортикостероиди самостоятелно (4%). След това участниците са рандомизирани да получават флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, флутиказонов фуроат 92 микрограма, вилантерол 22 микрограма или плацебо, и са лекувани средно 1,7 години (SD = 0,9 години).

Участниците са имали умерена ХОББ (среден процент пост-бронходилататорен скринингов ФЕО₁ 60% [SD = 6%], и анамнеза за, или повишен риск от сърдечно-съдово заболяване. През 12-те месеца преди проучването, при 61% от участниците не са съобщавани екзацербации на ХОББ, а при 39% от участниците е съобщена ≥ 1 умерено тежка/тежка екзацербация на ХОББ.

Смъртността по всяка причина е: при флутиказонов фуроат/вилантерол 6,0%; при плацебо 6,7%; при флутиказонов фуроат 6,1%; при вилантерол 6,4%. Коригираната спрямо експозицията смъртност по всяка причина за 100 пациента/година (%/година) е: флутиказонов фуроат/вилантерол 3,1%/година; плацебо 3,5 %/година; флутиказонов фуроат 3,2%/година; и вилантерол 3,4%/година. Рискът от смъртност при флутиказонов фуроат/вилантерол не се различава значително в сравнение с плацебо (коефициент на риска (HR) 0,88; 95% CI: 0,74 до 1,04; $p = 0,137$), флутиказонов фуроат (HR 0,96; 95% CI: 0,81 до 1,15; $p = 0,681$) или вилантерол (HR 0,91; 95% CI: 0,77 до 1,09; $p = 0,299$).

Рискът от комбинирано сърдечно-съдово събитие при флутиказонов фуроат/вилантерол не се различава значително в сравнение с плацебо (HR 0,93; 95% CI: 0,75 до 1,14), флутиказонов фуроат (HR 1,03; 95% CI: 0,83 до 1,28) или вилантерол (HR 0,94; 95% CI: 0,76 до 1,16).

Проучвания спрямо комбинации салметерол/флутиказонов пропионат

При 12-седмично проучване (HZC113107) при пациенти с ХОББ е демонстрирано подобрение в сравнение с изходното ниво на белодробната функция с флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, приеман веднъж дневно, сутрин и със салметерол/флутиказонов пропионат 50/500 микрограма, приеман два пъти дневно. Коригираните средни нараствания при лечението от изходна стойност на тегловни средни 0-24 часа стойности на ФЕО₁ от 130 ml (флутиказонов фуроат/вилантерол) и 108 ml (салметерол/флутиказонов пропионат) са показали цялостно подобрение на белодробната функция за 24 часа и при двете терапии. Коригираната средна разлика при лечението от 22 ml (95% CI: -18, 63 ml) между двете групи не е била статистически значима ($p = 0,282$). Коригираната средна промяна от изходната стойност на преддозовия ФЕО₁ на ден 85 е била 111 ml при групата на флутиказонов фуроат/вилантерол и 88 ml при групата на салметерол/флутиказонов пропионат; разликата от 23 ml (95% CI: -20, 66) между групите не е била клинично значима или статистически значима ($p = 0,294$).

Не са провеждани сравнителни проучвания спрямо салметерол/флутиказонов пропионат или

спрямо други утвърдени бронходилататори, за да се съпоставят адекватно ефектите върху екзацербациите при ХОББ.

Педиатрична популация

Астма

Ефикасността и безопасността на комбинацията флутиказонов фуроат (FF)/вилантерол (VI), прилагана веднъж дневно, в сравнение с FF, прилаган веднъж дневно, за лечение на астма при педиатрични пациенти на възраст 5 – 11 години е оценена в рандомизирано двойносляпо многоцентрово клинично изпитване с продължителност 24 седмици и 1-седмичен период на проследяване след това (HZA107116), включващо 673 пациенти на инхалаторни кортикостероиди с неовладяна астма.

Преди включването им в изпитването всички участници са на стабилна терапия за астма [инхалатор с краткодействащ бета-агонист или с краткодействащ антагонист на мускариновите рецептори, плюс инхалаторно прилаган кортикостероид (ИКС)] от поне 4 седмици преди Визита 1. Пациентите са със симптоми (т.е. заболяването им е останало неовладяно) по време на текущото им лечение за астма преди включването им в изпитването.

В изпитването участниците са лекувани с флутиказонов фуроат/вилантерол 46/22 микрограма (337 пациенти) или флутиказонов фуроат 46 микрограма (336 пациенти). Двама пациенти – по един във всяко рамо, не са оценени за ефикасност.

Първичната крайна точка е промяна спрямо изходното ниво на усреднената за седмиците 1 до 12 в периода на лечение в изпитването стойност на преддозовия (т.е. при най-ниска стойност на концентрацията) сутрешен върхов експираторен дебит (peak expiratory flow – PEF), отчитан ежедневно в електронен дневник на пациента (разлика между комбинацията FF/VI и FF).

Промяната спрямо изходното ниво на процента на 24-часовите периоди без необходимост от спасително лекарство през седмици 1 до 12 в периода на лечение в изпитването е вторична крайна точка с достатъчна статистическа мощност за популацията на възраст 5 – 11 години. Не са установени разлики в ефикасността между FF/VI 46/22 микрограма и FF 46 микрограма (Таблица 3). При това проучване не са установени нови съображения, свързани с безопасността.

Таблица 3: Резултати за първичната и вторичната крайна точка с достатъчна статистическа мощност в HZA107116

Седмици 1 до 12	флутиказонов фуроат/вилантерол* n=336	флутиказонов фуроат* n=335
Първична крайна точка		
Промяна спрямо изходното ниво на сутрешния PEF (l/min)		
LS средна промяна (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Разлика между лечението (FF/VI спрямо FF) (95% CI), p-стойност	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Вторична крайна точка с достатъчна статистическа мощност		
Промяна спрямо изходното ниво на процента на 24-часовите периоди без необходимост от спасително лекарство		
LS средна промяна (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Разлика между лечението (FF/VI спрямо FF) (95% CI), p-стойност	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Пациентите са получавали FF/VI 46/22 микрограма веднъж дневно или FF 46 микрограма веднъж дневно

LS (least squares) = най-малките квадрати, SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал, n = брой участници, включени в анализа (Цялата ИТТ популация е: 337 за FF/VI и 336 за FF)

Хронична обструктивна белодробна болест

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Relvar Ellipta във всички подгрупи на педиатричната популация за ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията)

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Стойностите на абсолютната бионаличност на флутиказонов фуроат и вилантерол, когато са приложени чрез инхалация като флутиказонов фуроат/вилантерол, обикновено са съответно 15,2% и 27,3%. Пероралната бионаличност на флутиказонов фуроат и вилантерол е ниска, обикновено стойностите са съответно 1,26 % и < 2 %. Имайки предвид ниската перорална бионаличност, системната експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол след инхалаторно приложение, се дължи главно на абсорбция на инхалираната част от дозата, доставена в белите дробове.

Разпределение

След интравенозно приложение флутиказоновият фуроат и вилантерол се разпределят значително със средни обеми на разпределение в стационарно състояние съответно 661 l и 165 l.

Флутиказоновият фуроат и вилантерол се свързват в ниска степен с червените кръвни клетки. *In vitro* свързването на флутиказоновия фуроат и вилантерол с плазмени протеини в човешка плазма е високо, обикновено стойностите са съответно > 99,6 % и 93,9 %. Не е наблюдавано понижаване на степента на свързване на плазмените протеини *in vitro* при лица с бъбречно или чернодробно увреждане.

Флутиказоновият фуроат и вилантерол са субстрати за Р-гликопротеин (Р-gp), но се счита, че е малко вероятно едновременното приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол с инхибитори на Р-gp да промени системната експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол, тъй като и двете молекули се абсорбират добре.

Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* данни, главните пътища за метаболизъм на флутиказоновия фуроат и вилантерол при хора, се медираат основно чрез CYP3A4.

Основният път на метаболизъм на флутиказоновия фуроат е чрез хидролиза на S-флуорометил карботиоатната група до метаболити със значително понижена кортикостероидна активност. Основният път на метаболизъм на вилантерол е чрез O-деалкилиране до редица метаболити със значително понижена β_1 - и β_2 -агонистична активност.

Елиминиране

След перорално приложение флутиказоновият фуроат се елиминира при хора главно чрез метаболизъм, като метаболитите се екскретират почти изцяло с фекалиите, < 1 % от възстановената радиоактивна доза се елиминира с урината.

При проучване с радиоактивно маркиране при хора, направено чрез перорален път на въвеждане, е установено, че след перорално приложение вилантерол се елиминира главно чрез метаболизъм, последван от екскреция на метаболитите в урината и фекалиите съответно приблизително 70 % и 30 % от радиоактивната доза. Привидният плазмен елиминационен полуживот на вилантерол след еднократно инхалаторно приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол обикновено е 2,5 часа. Ефективният полуживот за акумулиране на вилантерол, определен от инхалаторно приложение на многократни дози от 25 микрограма вилантерол, е 16,0 часа при лица с астма и 21,3 часа при лица с ХОББ.

Педиатрична популация

При юноши (12 години и повече) няма препоръчвани промени на дозата. Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол са проучени при деца на възраст от 5 до 11 години, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол при деца на възраст под 5 години не са установени.

Специални групи популации

Старческа възраст

Ефектите на възрастта върху фармакокинетиката на флутиказонов фуроат и вилантерол са установени в проучвания фаза III за ХОББ и астма. Няма данни възрастта (в диапазона 12 до 84 години) да повлиява фармакокинетиката на флутиказонов фуроат и вилантерол при хора с астма.

Няма данни възрастта да повлиява фармакокинетиката на флутиказоновия фуроат при хора с ХОББ, но е наблюдавано повишаване (37 %) на $AUC_{(0-24)}$ на вилантерол в проследявания възрастов диапазон от 41 до 84 години. За лице в старческа възраст (на 84 години) с ниско телесно тегло (35 kg), се предвижда $AUC_{(0-24)}$ на вилантерол да е с 35 % по-висока от приетата за популацията (лице с ХОББ на възраст 60 години и телесно тегло 70 kg), докато C_{max} не се променя. Малко вероятно е тези различия да са от клинична значимост.

Няма препоръчвани промени на дозата за пациенти в старческа възраст с астма или с ХОББ.

Бъбречно увреждане

Клинично фармакологично проучване с флутиказонов фуроат/вилантерол е показало, че тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) не води до значително по-висока експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол или до по-изразени кортикостероидни или бета₂-агонистични системни ефекти в сравнение със здрави индивиди.

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата.

Ефектите при хемодиализа не са проучвани.

Чернодробно увреждане

След многократно приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол за 7 дни е наблюдавано повишаване на системната експозиция на флутиказонов фуроат (до три пъти, измерено чрез $AUC_{(0-24)}$) при лица с чернодробно увреждане (Child-Pugh A, B или C) в сравнение със здрави индивиди. Повишаването на системната експозиция на флутиказонов фуроат при лица с умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B; 184/22 микрограма флутиказонов фуроат/вилантерол) е свързано средно с 34 % понижаване на серумния кортизол в сравнение със здрави индивиди. Системната експозиция на флутиказонов фуроат при нормализирана доза е сходна при лица с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C).

След многократно приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол за 7 дни не е наблюдавано значително повишаване на системната експозиция на вилантерол (C_{max} и AUC) при лица с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, B или C).

Не са наблюдавани въздействия с клинично приложение на комбинацията флутиказонов фуроат/вилантерол върху бета-адренергичните системни ефекти (сърдечен ритъм или серумен калий) при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вилантерол, 22 микрограма) или с тежко чернодробно увреждане (вилантерол, 12,5 микрограма) в сравнение със здрави индивиди.

Други специални групи популации

Приблизителните стойности на $AUC_{(0-24)}$ за флутиказонов фуроат при лица с астма от Източна Азия, Япония и Югоизточна Азия (12-13 % от участниците), са били обичайно 33 % до 53 % по-високи в сравнение с други расови групи. Няма данни, обаче, по-високата системна експозиция при тази популация да е свързана с по-голям ефект върху 24-часовата екскреция на кортизол в урината. В сравнение с лица от други расови групи, обичайно C_{max} на вилантерол, предвидена за лица с азиатски произход е с 220 до 287 % по-висока, а $AUC_{(0-24)}$ е сравнима. Няма данни, обаче, по-високата C_{max} на вилантерол да води до клинично значими ефекти върху сърдечния ритъм.

При лица с ХОББ стойностите на $AUC_{(0-24)}$ за флутиказонов фуроат при лица от Източна Азия, Япония и Югоизточна Азия (13-14 % от лицата), са били обикновено 23 % до 30 % по-високи в сравнение с лица от индоевропейската раса. Няма данни, обаче, по-високата системна експозиция при тази популация да е свързана с по-голям ефект върху 24-часовата екскреция на кортизол в урината. Расата няма ефект върху стойностите на фармакокинетичните параметри на вилантерол при лица с ХОББ.

Пол, тегло и индекс на телесната маса (ИТМ)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данните от фаза III проучване при 1213 участници с астма (712 жени) и 1225 участници с ХОББ (392 жени), няма данни полът, теглото и ИТМ (индекс на телесната маса) да оказват влияние върху фармакокинетиката на флутиказоновия фуроат.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 856 участници с астма (500 жени) и 1091 участници с ХОББ (340 жени), няма данни полът, теглото и ИТМ да оказват влияние върху фармакокинетиката на вилантерол.

Не се налага коригиране на дозата въз основа на пол, тегло и ИТМ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните и токсикологичните ефекти, наблюдавани с флутиказонов фуроат или вилантерол в неклинични проучвания са били тези, обичайно свързани или с глюкокортикоиди, или с бета₂-агонисти. Приложението на флутиказонов фуроат в комбинация с вилантерол не е довело до някаква значителна нова токсичност.

Генотоксичност и канцерогенност

Флутиказонов фуроат

Флутиказоновият фуроат не е бил генотоксичен при стандартен набор от проучвания и не е бил канцерогенен при проучвания с плъхове и мишки, на които през целия живот са прилагани инхалаторни дози в експозиции, сходни на тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC .

Вилантерол трифенатат

В проучвания за генетична токсичност вилантерол (като алфа-фенилцинамат) и трифенилоцетна киселина не са били генотоксични, което показва че вилантерол (като трифенатат) не представлява генотоксичен риск за хора.

Подобно на находки за други бета₂-агонисти, при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на цял живот, вилантерол трифенатат е довел до пролиферативни ефекти в репродуктивния тракт на плъхове и мишки от женски пол и в хипофизата на плъхове. Не е наблюдавано повишаване на разпространението на тумори при плъхове и мишки при

експозиции, съответно 1,2 или 30 пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Флутиказонов фуроат

Ефектите, наблюдавани след инхалаторно приложение на флутиказонов фуроат в комбинация с вилантерол при плъхове, са били сходни с тези, наблюдавани само с флутиказонов фуроат. Флутиказоновият фуроат не е показвал тератогенност при плъхове и зайци, но е забавял развитието при плъхове и е причинявал аборти при зайци в дози, токсични за майката. Не са наблюдавани ефекти върху развитието при плъхове в експозиции, приблизително 3-пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

Вилантерол трифенатат

Вилантерол трифенатат не е показвал тератогенност при плъхове. При инхалаторни проучвания при зайци, вилантерол трифенатат е имал ефекти, сходни на тези, наблюдавани с други бета₂-агонисти (вродена цепка на небцето, отворени клепачи, срастнали ребрено-стернални сегменти и флексура/неправилна ротация на крайниците). При подкожно приложение не са наблюдавани ефекти при експозиции 84-пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

Нито флутиказоновият фуроат, нито вилантерол трифенатат са имали никакви нежелани ефекти върху фертилитета или върху пре- и пост-наталното развитие при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност в периода на използване след отваряне на гнездото: 6 седмици.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко за един час преди употреба.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Датата, след която инхалаторът не трябва да се използва, трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът Ellipta се състои от светлосиво тяло, жълт капак на мундшука и брояч на дозите, опакован е в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител силикагел. Гнездото е

запечатано с отделящо се фолио.

Инхалаторът е многокомпонентно устройство, съставено от полипропилен, полиетилен с висока плътност, полиоксиметилен, полибутилен терефталат, акрилонитрил-бутадиен-стирен, поликарбонат и неръждаема стомана.

Инхалаторът съдържа две блистер-ленти от ламинирано алуминиево фолио, които осигуряват общо 14 или 30 дози (количество за 14 или за 30 дни).

Опаковки с инхалатори от 14 или 30 дози. Групова опаковка от Инхалатори с 3 x 30 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2013 г.
Дата на последно подновяване: 26 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 184 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) от 184 микрограма флутиказонов фуроат (fluticasone furoate) и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 200 микрограма флутиказонов фуроат и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка освободена доза съдържа приблизително 25 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран

Бял прах в светлосив инхалатор (Ellipta) с жълт капак на мундщука и брояч на дозите.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Астма

Relvar Ellipta е показан за редовна терапия на астма при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, където е подходящо прилагането на комбиниран лекарствен продукт (дългодействащ бета₂-агонист и инхалаторен кортикостероид):

- пациенти, които са незадоволително контролирани с инхалаторни кортикостероиди и „при нужда“ инхалират краткодействащи бета₂-агонисти.
- пациенти, които са вече задоволително контролирани с инхалаторни кортикостероиди и дългодействащи бета₂-агонисти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Астма

При пациентите с астма трябва да се прилага Relvar Ellipta с такова количество активно вещество, което съответства на дозата флутиказонов фуроат, подходяща за тежестта на заболяването. Лекарите, които предписват лекарството, трябва да имат предвид, че при пациенти с астма флутиказонов фуроат 100 микрограма веднъж дневно е приблизително еквивалентен на флутиказонов пропионат 250 микрограма два пъти дневно, а флутиказонов фуроат 200 микрограма веднъж дневно е приблизително еквивалентен на флутиказонов пропионат 500 микрограма два пъти дневно.

Възрастни и юноши на възраст на и над 12 години

Начална доза от една инхалация с Relvar Ellipta 92/22 микрограма веднъж дневно трябва да се има предвид при възрастни и юноши на и над 12 години, които имат нужда от ниска до средна

доза инхалаторен кортикостероид в комбинация с дългодействащ бета₂-агонист. Ако пациентите са недостатъчно контролирани с Relvar Ellipta 92/22 микрограма, дозата може да се увеличи на 184/22 микрограма, което може да осигури допълнително подобрене на контрола върху астмата.

Състоянието на пациентите трябва редовно да се преоценява от медицински специалист, така че концентрацията на флутиказонов фуроат/вилантерол, която пациентите приемат, да се запазва оптимална и да се променя само по лекарско предписание. Дозата следва да се титрира до достигане на най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите.

Relvar Ellipta 184/22 микрограма трябва да се има предвид при възрастни и юноши на и над 12 години, които имат нужда от по-висока доза инхалаторен кортикостероид в комбинация с дългодействащ бета₂-агонист.

Обикновено пациентите усещат подобрене в белодробната функция в рамките на 15 минути след инхалиране на Relvar Ellipta.

Въпреки това пациентите трябва да бъдат уведомени, че за поддържане на контрола върху симптомите на астма е необходима редовна ежедневна употреба, която да продължи дори при липсваща симптоматика.

Ако се появят симптоми в периода между два приема, трябва да се приложи инхалаторен краткочействащ бета₂-агонист за незабавно облекчаване.

Максималната препоръчителна доза е Relvar Ellipta 184/22 микрограма веднъж дневно.

Деца на възраст под 12 години

Безопасността и ефикасността на Relvar Ellipta при деца на възраст под 12 години при показанието астма не са установени.

Relvar Ellipta не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Специални групи пациенти:

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти на възраст 65 или повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Проучвания при лица с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане са показали увеличаване при системната експозиция на флутиказонов фуроат (на C_{max} и AUC) (вж. точка 5.2).

Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да бъде предпазливо, тъй като при тях има по-голям риск от системни нежелани реакции, свързани с кортикостероидите.

При пациенти с умерено тежко или тежко чернодробно увреждане максималната доза е 92/22 микрограма (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Relvar Ellipta е само за инхалиране през устата.

Трябва да бъде прилаган по едно и също време на деня, всеки ден.
Окончателното решение за това, дали приемът на дозата да бъде сутрин или вечер трябва да се остави на преценката на лекаря.

След инхалация пациентите трябва да изплакват устата си с вода, без да я гълтат.

Ако е пропуснат прием на доза, следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден.

Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко един час преди употреба.

Когато инхалаторът се използва за първи път, не е необходимо да се проверява дали работи правилно и да се подготвя за употреба по някакъв специален начин. Трябва да се следват инструкциите за употреба стъпка по стъпка.

Инхалаторът Ellipta е опакован в гнездо, съдържащо саше със сушител за намаляване на влагата. Сашето със сушител трябва да се изхвърли и не трябва да се отваря, яде или инхалира.

Пациентът трябва да бъде посъветван да не отваря гнездото, докато не е готов да инхалира доза от лекарството.

При изваждането му от гнездото, инхалаторът ще бъде в позиция „затворен”. „Използвайте до” датата трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора. „Използвайте до” датата е 6 седмици от датата на отваряне на гнездото. След тази дата инхалаторът не трябва да се използва повече. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Инструкциите за употреба „стъпка по стъпка” за 30-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 30 дни), показани по-долу, се отнасят и за 14-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 14 дни).

Инструкции за употреба

1. Прочетете това преди да започнете

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарственият продукт, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще бъде задържана в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност с една инхалация да се приеме надвишаващо дозата количество от лекарствения продукт или двойна доза.

Брояч на дозите

Той показва колко дози от лекарството са останали в инхалатора.

Преди инхалаторът да е бил използван, броячът показва точно 30 дози.

Той отброява с 1 по-малко всеки път, когато отворите капака.

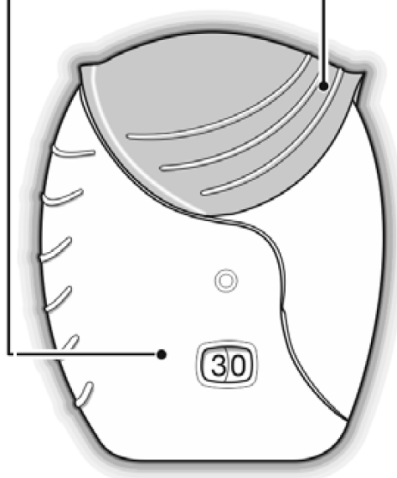
Когато са останали по-малко от 10 дози, половината от брояча показва червено.

След като използвате последната доза, **половината от брояча показва червено и се появява цифрата 0.** Вашият инхалатор сега е празен.

Ако след това отворите капака на инхалатора, броячът на дозите ще се промени от наполовина червен на изцяло червен.

Капак

Всеки път, когато го отворите, пригответе една доза от лекарството.

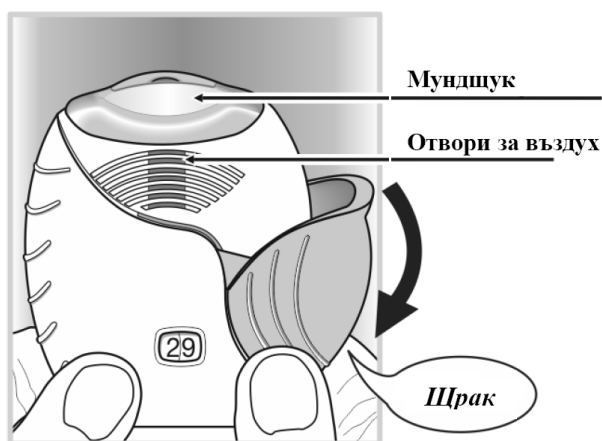


2. Приготвяне на доза

Отворете капака, когато сте готови да инхалирате доза. Инхалаторът не трябва да се разклаща.

Плъзнете капака надолу, докато се чуе щракване. Сега лекарственият продукт е готов за инхалиране.

За потвърждение броячът на дозите отброява с 1 по-малко. Ако, когато се чуе щракването, броячът не отброи, инхалаторът няма да освободи доза и трябва да се занесе обратно на фармацевта за съвет.



3. Как да се инхалира лекарственият продукт

Инхалаторът трябва да се държи далеч от устата и трябва да се издиша колкото е възможно, но не трябва да се издишва в инхалатора.

Мундшукът трябва да се постави между устните и след това устните трябва да се затворят плътно около него. По време на употреба отворите за въздух не трябва да се покриват с пръсти.

- Инхалирайте с едно продължително, равномерно и дълбоко вдишване. Дъхът трябва да се задържи без да се издишва, колкото е възможно най-дълго (най-малко 3 – 4 секунди).

- Отстранете инхалатора от устата.
- Издишайте бавно и спокойно.



Устните се прилепят около мундшука при инхалиране.

Не блокирайте с пръсти отворите за въздух.

Възможно е да не усетите лекарствения продукт или вкуса му, дори когато инхалаторът се използва правилно.

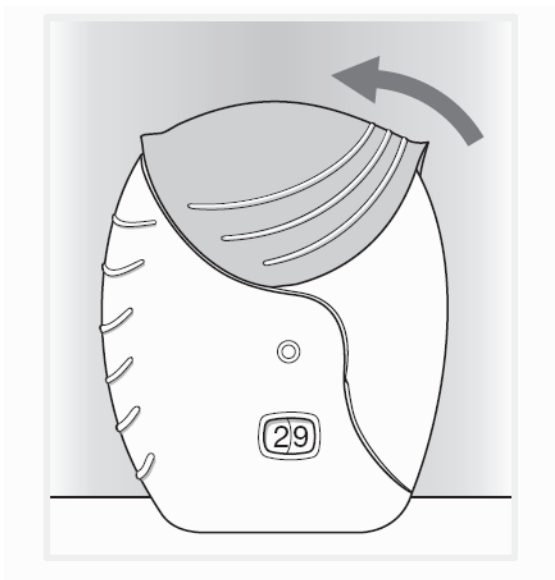
Мундшукът на инхалатора може да се почисти със суха кърпа, преди да се затвори капакът.

4. Затворете инхалатора и изплакнете устата си

Плъзнете капака нагоре докдето може, за да покрие мундшука.

След като сте използвали инхалатора, изплакнете устата си с вода без да я гълтате.

Това ще намали вероятността да получите възпаление в устата или гърлото като нежелани реакции.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Влошаване на заболяването

Флутиказонов фуроат/вилантерол не трябва да бъде използван за лечение на симптомите на остър астматичен пристъп, които налагат използването на краткодействащ бронходилататор. Увеличаваща се употреба на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите показва влошаване на контрола и налага пациентът да бъде прегледан от лекар.

Пациентите с астма не трябва да прекъсват лечението с флутиказонов фуроат/вилантерол без лекарски контрол, тъй като след прекъсването симптомите могат да се появят отново.

По време на лечение с флутиказонов фуроат/вилантерол могат да настъпят свързани с астмата нежелани реакции и екзацербации. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат след започване на лечението с Relvar Ellipta.

Парадоксален бронхоспазм

Може да се появи парадоксален бронхоспазм с внезапно увеличаване на хриповете след прием на дозата. Това състояние трябва да се третира незабавно с краткодействащ инхалаторен бронходилататор. Трябва незабавно да се преустанови употребата на Relvar Ellipta, да се направи оценка на състоянието на пациента и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Сърдечно-съдови ефекти

Сърдечно-съдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. суправентрикуларна тахикардия и екстрасистоли, могат да се наблюдават при симпатикомиметични лекарствени продукти, включително Relvar Ellipta. В плацебо-контролирано проучване при участници с умерена ХОББ и анамнеза за, или повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, не е наблюдавано повишаване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти, получаващи флутиказонов фуроат/вилантерол в сравнение с плацебо. Поради това флутиказонов фуроат/вилантерол трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване или нарушения на сърдечния ритъм, тиреотоксикоза, некоригирана хипокалиемия или пациенти, предразположени към ниски нива на серумния калий.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане трябва да се използва доза от 92/22 микрограма и тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за системни нежелани реакции, свързани с употребата на кортикостероиди (вж. точка 5.2).

Системни реакции, свързани с употреба на кортикостероиди

При всеки инхалаторен кортикостероид, по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време, е възможно да се появят системни реакции. Появата на тези реакции е по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, намаляване на минералната плътност на костите, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома и рядко редица психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройства на съня, тревожност, депресия или агресия (особено при деца).

Флутиказонов фуроат/вилантерол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с белодробна туберкулоза или при пациенти с хронични или нелекувани инфекции.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Хипергликемия

Докладвани са случаи на повишаване на нивата на кръвната захар при пациенти с диабет и това трябва да се има предвид при предписване на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

Пневмония при пациенти с астма

Случаите на пневмония при пациенти с астма са били чести при по-високите дози. Случаите на пневмония при пациенти с астма, приемащи флутиказонов фуроат/вилантерол 184/22 микрограма са били много повече в сравнение с тези при пациенти, приемащи флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма или плацебо (вж. точка 4.8). Не са били идентифицирани рискови фактори.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично значими лекарствени взаимодействия, медиирани от флутиказонов фуроат/вилантерол в клинични дози, се считат малко вероятни, поради ниските плазмени концентрации, които се достигат след инхалаторно дозиране.

Взаимодействие с бета-блокери

Бета₂-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефекта на бета₂-адренергичните агонисти. Едновременното приложение на неселективни и селективни бета₂-

адренергични блокери трябва да се избягва, освен ако има наложителни причини за тяхната употреба.

Взаимодействие с СYP3A4 инхибитори

Флутиказонов фуроат и вилантерол бързо се очистват чрез екстензивен метаболизъм при първо преминаване чрез чернодробния ензим СYP3A4.

Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане с мощни СYP 3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, ритонавир, продукти, съдържащи кобицистат), тъй като съществува възможност за повишаване на системната експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол. Едновременно приложение трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличението на риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни нежелани реакции. Проучване за лекарствени взаимодействия с СYP3A4 с повтарящи се дози е било проведено при здрави индивиди с комбинацията флутиказонов фуроат/вилантерол (184/22 микрограма) и мощния СYP3A4 инхибитор кетоконазол (400 mg). Едновременното приложение е повишило средните стойности на $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на флутиказонов фуроат, съответно с 36% и 33%. Повишаването на експозицията на флутиказонов фуроат се свързва с 27% намаляване на 0-24 часовия теловен среден серумен кортизол. Едновременното приложение повишава средните стойности на $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} на вилантерол съответно с 65% и 22%. Повишаването на експозицията на вилантерол не е било свързано с увеличаване на системните ефекти на бета₂-агонистите върху сърдечната честота, нивата на серумния калий или QTcF интервала.

Взаимодействие с инхибитори на Р-гликопротеин

Флутиказоновият фуроат и вилантерол са субстрати на Р-гликопротеин (Р-gp). Клинично фармакологично проучване при здрави индивиди с приложение на вилантерол, едновременно с мощния Р-gp и умерен СYP3A4 инхибитор верапамил, не е показало никакъв значим ефект върху фармакокинетиката на вилантерол. Не са провеждани клинични фармакологични проучвания със специфичен Р-gp инхибитор и флутиказонов фуроат.

Симпатикомиметични лекарствени продукти

Едновременно приложение на други симпатикомиметични лекарствени продукти (самостоятелно или като част от комбинирана терапия) може да потенцира нежеланите реакции на флутиказонов фуроат/вилантерол. Relvar Ellipta не трябва да се използва в комбинация с други дългодействащи бета₂-адренергични агонисти или лекарствени продукти, съдържащи дългодействащи бета₂-адренергични агонисти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност при експозиции, които нямат съответно клинично приложение (вж. точка 5.3). Липсват или има ограничени данни от употребата на флутиказонов фуроат и вилантерол трифенатат при бременни жени.

Приложението на флутиказонов фуроат/вилантерол при бременни жени може да се обмисли, само ако очакваните ползи за майката надвишават потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Няма достатъчна информация за екскрецията на флутиказонов фуроат или вилантерол трифенатат и/или метаболитите в кърмата. Все пак, други кортикостероиди и бета₂-агонисти са открити в кърмата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачета.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с флутиказонов фуроат/вилантерол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Няма данни по отношение на фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват ефект на флутиказонов фуроат/вилантерол трифенатат върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флутиказонов фуроат или вилантерол не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните от големи клинични проучвания за астма и ХОББ са използвани за определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с флутиказонов фуроат/вилантерол. В програмата за клинично разработване за астма общо 7 034 пациенти са били включени в интегрирана оценка на нежеланите реакции. В програмата за клинично разработване за ХОББ общо 6 237 участници са били включени в интегрирана оценка на нежеланите реакции.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с флутиказонов фуроат и вилантерол са главоболие и назофарингит. С изключение на пневмония и фрактури, профилът на безопасност е подобен при пациентите с астма и ХОББ. По време на клиничните проучвания, пневмония и фрактури са наблюдавани по-често при пациентите с ХОББ.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени в зависимост от системо-органния клас и честотата. За класификация на честотите е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Във всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония* Инфекция на горните дихателни пътища Бронхит Грип Кандидоза на устата и гърлото	Чести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария.	Редки

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Нечести
Психични нарушения	Тревожност	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор	Много чести Редки
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Нечести
Сърдечни нарушения	Екстрасистоли Палпитации Тахикардия	Нечести Редки Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит Орофарингеална болка Синуит Фарингит Ринит Кашлица Дисфония Парадоксален бронхоспазъм	Много чести Чести Редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Болка в гърба Фрактури** Мускулни спазми	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Чести

*, ** Вижте по-долу „Описание на избрани нежелани реакции”

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

*Пневмония (вж. точка 4.4)

В интегриран анализ от две репликативни едногодишни проучвания при умерена до тежка ХОББ (среден предвиден пост-бронходилататорен скринингов ФЕО₁ 45%, стандартно отклонение (SD) 13%) с екзацербация в предишната година (n = 3 255), броят на случаите на пневмония за 1 000 пациенто-години е 97,9 при флутиказонов фуроат/вилантерол (FF/VI) 184/22 микрограма, 85,7 при FF/VI 92/22 микрограма и 42,3 при групата на вилантерол (VI) 22 микрограма. Броят на случаите на тежка пневмония на 1 000 пациенто-години е съответно 33,6, 35,5 и 7,6, а броят на случаите на сериозна пневмония на 1 000 пациенто-години е 35,1 при FF/VI 184/22 микрограма, 42,9 при FF/VI 92/22 микрограма, 12,1 при VI 22 микрограма. След корекция според експозицията случаите на пневмония с летален изход са 8,8 при FF/VI 184/22 микрограма спрямо 1,5 при FF/VI 92/22 микрограма и 0 при VI 22 микрограма.

В плацебо-контролираното проучване (SUMMIT) при пациенти с умерена ХОББ (среден процент пост-бронходилататорен скринингов ФЕО₁ 60%, SD 6%) и анамнеза за, или повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, честотата на пневмония при FF/VI, FF, VI и плацебо е: нежелани реакции (6%, 5%, 4%, 5%); сериозни нежелани реакции (3%, 4%, 3%, 3%); смъртни случаи по време на терапията, за които е преценено, че се дължат на пневмония (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); коригираните спрямо експозицията честоти (за 1 000 години лечение) са: съответно нежелани реакции (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); сериозни нежелани реакции (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); смъртни случаи по време на терапията, за които е преценено, че се дължат на

пневмония (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

В интегриран анализ от 11 проучвания при астма (7 034 пациенти) честотата на пневмонията на 1 000 пациентогодини е 18,4 при FF/VI 184/22 микрограма спрямо 9,6 при FF/VI 92/22 микрограма и 8,0 в групата на плацебо.

**Фрактури

В две репликативни 12-месечни проучвания при общо 3 255 пациенти с ХОББ честотата на фрактурите на кости като цяло е била ниска при всички третирани групи, с по-висока честота при всички групи, приемащи Relvar Ellipta (2%), сравнени с групата, приемаща вилантерол 22 микрограма (<1%). Въпреки че е имало повече фрактури при групите, приемащи Relvar Ellipta в сравнение с групата, приемаща вилантерол 22 микрограма, фрактури, които са типично свързани с употребата на кортикостероиди (напр. спинална компресия/тораколумбални вертебрални фрактури, проксимални феморални и ацетабуларни фрактури) са наблюдавани при <1% в рамената, третирани с Relvar Ellipta и вилантерол.

В проучването SUMMIT, честотата на всички случаи на фрактури при FF/VI, FF, VI и плацебо е 2% във всяко рамо; фрактури, често свързани с употребата на ИКС, са по-малко от 1 % във всяко рамо. Коригираните спрямо експозицията честоти (за 1 000 години лечение) за всички случаи на фрактури са: съответно 13,6; 12,8; 13,2; 11,5; фрактури, често свързани с употребата на ИКС са съответно 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

При интегриран анализ от 11 проучвания за астма (7 034 пациенти), честотата на фрактурите е била <1% и те обикновено са били свързани с травма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Предозиране на флутиказонов фуроат/вилантерол може да причини признаци и симптоми, дължащи се на действието на отделните компоненти, включително такива, наблюдавани при предозиране на други бета₂-агонисти и в съответствие с познатите класови ефекти на инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Лечение

Няма специфично лечение при предозиране с флутиказонов фуроат/вилантерол. При предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение със съответно проследяване при необходимост.

Кардиоселективна бета-блокада трябва да се обмисли само при задълбочаващи се ефекти от предозиране с вилантерол, които са клинично обезпокоителни и които не се повлияват от поддържащи мерки. Кардиоселективни бета-блокиращи лекарствени продукти трябва да се използват с предпазливост при пациенти с анамнеза за бронхоспазъм.

Последващите мерки трябва да са в съответствие с клиничната практика или както се препоръчва от националния център по отравяния, при наличие на такъв център.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергични средства АТС код: R03AK10.

Механизъм на действие

Флутиказоновият фуроат и вилантерол са представители на два класа лекарства (синтетичен кортикостероид и селективен, дългодействащ бета₂-рецепторен агонист).

Фармакодинамични ефекти

Флутиказонов фуроат

Флутиказоновият фуроат е синтетичен трифлуориран кортикостероид с мощно противовъзпалително действие. Не е известен точният механизъм, чрез който флутиказоновият фуроат повлиява симптомите на астма и ХОББ. Установено е, че кортикостероидите имат широк обхват на въздействия върху много типове клетки (напр. еозинофили, макрофаги, лимфоцити) и медиатори (напр. цитокини и хемокини, участващи във възпалителния процес).

Вилантерол трифенатат

Вилантерол трифенатат е селективен дългодействащ бета₂-адренергичен агонист (ДДБА). Счита се, че фармакологичните ефекти на бета₂-адренорецепторните агонисти, включително вилантерол трифенатат, се дължат, най-малкото частично, на стимулиране на интрацелуларната аденилатциклаза, ензим, който катализира превръщането на аденозин трифосфат (АТФ) до цикличен-3',5'-аденозин монофосфат (цикличен АМФ). Повишените нива на цикличен АМФ предизвикват отпускане на бронхиалната гладка мускулатура и инхибиране на освобождаването на медиатори на свръхчувствителност от бърз тип от клетките, особено от мастоцитите.

Между кортикостероидите и ДДБА настъпват молекулярни взаимодействия, при които стероидите активират бета₂-рецепторния ген, повишавайки броя и чувствителността на рецепторите и ДДБА подготвят глюкокортикоидния рецептор за стероиднозависимо активиране и повишават клетъчната нуклеарна транслокация. Тези синергични взаимодействия водят до увеличена противовъзпалителна активност, което е доказано *in vitro* и *in vivo*, при голям брой клетки на възпалението, свързани с патофизиологията на астмата и ХОББ. В мононуклеарни клетки от периферна кръв на участници с ХОББ, е наблюдаван по-голям противовъзпалителен ефект при приложение на комбинацията флутиказонов фуроат/вилантерол, в сравнение с флутиказонов фуроат, прилаган самостоятелно при концентрации, достигнати с клинични дози. Засиленият противовъзпалителен ефект на ДДБА компонента е подобен на този, получен с други ИКС/ДДБА комбинации.

Клинична ефикасност и безопасност

Астма

В три фаза III рандомизирани, двойнослепи проучвания (HZA106827, HZA106829 и HZA106837) с различна продължителност са били оценени безопасността и ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол при възрастни и юноши с персистираща астма. Всички участници са използвали ИКС (инхалаторен кортикостероид) със или без ДДБА за най-малко 12 седмици преди визита 1. В проучване HZA106837 всички пациенти са имали най-малко една

екзацербация в годината преди визита 1, която е изисквала лечение с перорални кортикостероиди. В проучване HZA106827 с продължителност 12 седмици е била оценена ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=201] и флутиказонов фуроат 92 микрограма [n=205] в сравнение с плацебо [n=203], всички прилагани веднъж дневно. В проучване HZA106829 с продължителност 24 седмици е била оценена ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол 184/22 микрограма [n=197] и флутиказонов фуроат 184 микрограма [n=194], прилагани и в двата случая веднъж дневно в сравнение с флутиказонов пропионат 500 микрограма два пъти дневно [n=195].

В проучвания HZA106827/ HZA106829 допълнителните първични крайни точки за ефикасност са били промяната от изходното ниво на преддозовата стойност (пред-бронходилататорно и преддозово) на ФЕО₁ при клинична визита в края на периода на лечение при всички участници и тегловен среден сериен ФЕО₁ в продължение на 0-24 часа след приложение на дозата, изчислен в подгрупа от участници в края на периода на лечение. Промяната от изходно ниво на процента 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист, при нужда, по време на лечението е била вторична крайна точка със статистическа. Резултатите от първичните и ключовите вторични крайни точки при тези проучвания са представени в Таблица 1.

Таблица 1 – Резултати от първични и ключови вторични крайни точки в HZA106827 и HZA106829

Проучване №	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 веднъж дневно спрямо FF 184 веднъж дневно	FF/VI 184/22 веднъж дневно спрямо FP 500 два пъти дневно	FF/VI 92/22 веднъж дневно спрямо FF 92 веднъж дневно	FF/VI 92/22 веднъж дневно спрямо плацебо веднъж дневно
Промяна от изходно ниво на преддозов ФЕО₁ по метод на попълване на липсващите данни (Last Observation Carried Forward (LOCF))				
Разлика в лечението	193 ml	210 ml p<0,001	36 ml	172 ml
P стойност (95% CI)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
Тегловен среден сериен ФЕО₁ в течение на 0-24 часа след приложение на дозата				
Разлика в лечението	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P стойност (95% CI)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
Промяна спрямо изходното ниво на процента 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист при нужда				
Разлика в лечението	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P стойност (95% CI)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
Промяна от изходно ниво на процента на 24-часови периоди без симптоми				
Разлика в лечението	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P стойност (95% CI)	p=0,010 (2,0; 14,8)	p=0,137 (-1,6; 11,3)	p<0,001 (6,2; 18,1)	p<0,001 (12,0; 23,9)
Промяна от изходно ниво на сутрешния (AM) върхов експираторен дебит				
Разлика в лечението	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P стойност (95% CI)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
Промяна от изходно ниво на вечерния (PM) върхов експираторен дебит				
Разлика в лечението	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P стойност (95% CI)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	p<0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = флутиказонов фуроат/вилантерол

HZA106837 е било с различна продължителност на лечението (от минимум 24 седмици до максимум 76 седмици, като по-голямата част от пациентите са били на лечение най-малко 52 седмици). В HZA106837 пациентите са били рандомизирани да приемат веднъж дневно флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=1 009] или флутиказонов фуроат 92 микрограма [n=1 010]. В HZA106837 първичната крайна точка е била времето до първата тежка екзацербация на астмата. Тежка екзацербация на астма е определена като влошаване на астмата, налагащо употребата на системни кортикостероиди в продължение на най-малко 3 дни или хоспитализация, или посещение в отделение за спешна помощ, дължащо се на астма, която е наложила приложение на системни кортикостероиди. Коригираното средно изменение от изходно ниво на преддозовата стойност на ФЕО₁ също е било оценено като вторична крайна точка.

В HZA106837 рискът от поява на тежка екзацербация на астма при пациенти, приемали флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, е бил намален с 20 % в сравнение с

флутиказонов фураат 92 микрограма самостоятелно (коефициент на риска 0,795; $p=0,036$ 95% CI 0,642; 0,985). Честотата на тежките екзацербации на астма за един пациент за една година е била 0,19 в групата на флутиказонов фураат 92 микрограма (приблизително 1 на всеки 5 години) и 0,14 в групата на флутиказонов фураат/вилантерол 92/22 микрограма (приблизително 1 на всеки 7 години). Съотношението между честотата на екзацербации за флутиказонов фураат/вилантерол 92/22 микрограма и флутиказонов фураат 92 микрограма е било 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Това представлява 25 % намаление на честотата на тежките екзацербации на астма за лица, които са на лечение с флутиказонов фураат/вилантерол 92/22 микрограма в сравнение с флутиказонов фураат 92 микрограма ($p=0,014$). 24-часовият бронходилататорен ефект на флутиказонов фураат/вилантерол е бил поддържан през целия едногодишен период на лечение без данни за загуба на ефикасност (без тахифилаксия). Флутиказонов фураат/вилантерол 92/22 микрограма последователно показва 83 ml до 95 ml подобрения в преддозовия ФЕО₁ на 12-та, 36-та и 52-ра седмица и в крайната точка, в сравнение с флутиказонов фураат 92 микрограма ($p<0,001$ 95% CI 52, 126 ml в крайната точка). Четиридесет и четири процента от пациентите в групата на флутиказонов фураат/вилантерол 92/22 микрограма са били добре контролирани (АСQ7 $\leq 0,75$) в края на лечението, в сравнение с 36 % от пациентите в групата на флутиказонов фураат 92 микрограма ($p<0,001$ 95% CI 1,23; 1,82).

Проучвания спрямо комбинации салметерол/флутиказонов пропионат

При едно 24-седмично проучване (HZA113091) при възрастни пациенти и юноши с неконтролирана персистираща астма, и двете лечения – флутиказонов фураат/вилантерол 92/22 микрограма, прилаган веднъж дневно вечер, и салметерол/флутиказонов пропионат 50/250 микрограма, прилаган два пъти дневно, са показали подобрения от изходно ниво на белодробната функция. Коригираните средни нараствания при лечението от изходна стойност на тегловните средни 0-24 часа стойности на ФЕО₁ от 341 ml (флутиказонов фураат/вилантерол) и 377 ml (салметерол/флутиказонов пропионат) са показали цялостно подобрение на белодробната функция за 24 часа и при двете терапии. Коригираната средна разлика при лечението от -37 ml между групите не е била статистически значима ($p=0,162$). За преддозовия ФЕО₁ участниците в групата на флутиказонов фураат/вилантерол са достигнали средно изменение по метода на най-малките квадрати от изходно ниво от 281 ml, а участниците в групата на салметерол/флутиказонов пропионат са достигнали промяна от 300 ml; (разликата в коригираната средна стойност от -19 ml (95%CI:-0,073; 0,034) не е била статистически значима ($p=0,485$).

Проведено е 24-седмично рандомизирано двойносляпо проучване с паралелни групи (201378) за демонстриране на неинфериорност (с използване на граница от -100 ml за преддозовата стойност на ФЕО₁) на флутиказонов фураат/вилантерол 92/22 микрограма веднъж дневно спрямо салметерол/FP 50/250 микрограма два пъти дневно при възрастни и юноши, чиято астма е добре контролирана след 4-седмично незаслепено лечение със салметерол/FP 50/250 микрограма два пъти дневно (N = 1504). Участниците, рандомизирани на FF/VI веднъж дневно, поддържат функцията на белите дробове, сравнима с тези, рандомизирани на салметерол/FP два пъти дневно [разлика в преддозовата стойност на ФЕО₁ от +19 ml (95% CI: -11; 49)].

Не са правени сравнителни проучвания срещу салметерол/флутиказонов пропионат или срещу други комбинации ИКС/ДДБА, за да се сравнят по подходящ начин ефектите върху екзацербациите на астма.

Монотерапия с флутиказонов фураат

Едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо плацебо контролирано проучване (FFA112059) оценява безопасността и ефикасността на флутиказонов фураат 92 микрограма веднъж дневно [n=114] и флутиказонов пропионат 250 микрограма два пъти дневно [n=114] спрямо плацебо [n=115] при възрастни и юноши с персистираща астма. Всички участници е трябвало да бъдат на стабилна доза ИКС за най-малко 4 седмици преди визита 1 (скринираща визита) и

използването на бета₂-адренергични агонисти (ДДБА) не е било позволено в рамките на 4 седмици от визита 1. Първичната крайна точка за ефикасност е промяна от изходното ниво на преддозовия (пред-бронходилаторно и преддозово) ФЕО₁ при клинична визита в края на периода на лечение. Промяната от изходното ниво на процента на 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист, при нужда, по време на 24-седмичния период на лечение е вторична крайна точка със статистическа сила. В точка от времето на 24-та седмица флутиказоновият фуроат и флутиказоновият пропионат увеличават преддозовата стойност на ФЕО₁ съответно с 146 ml (95% CI 36; 257 ml, p=0,009) и 145 ml (95% CI 33; 257 ml, p=0,011) в сравнение с плацебо. Флутиказоновият фуроат и флутиказоновият пропионат увеличават процента на 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета₂-агонист, при нужда, съответно с 14,8% (95% CI 6,9; 22,7, p<0,001) и 17,9% (95% CI 10,0; 25,7, p<0,001) спрямо плацебо.

Провокационно проучване с използване на алерген

Бронхопротективният ефект на флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма по отношение на ранния и късния астматичен отговор към инхалаторен алерген е оценен в плацебо-контролирано, с повтарящи се дози, четворно кръстосано проучване (HZA113126) при пациенти с лека астма. Пациентите са рандомизирани да получават флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, FF 92 микрограма, вилантерол 22 микрограма или плацебо веднъж дневно за 21 дни последвано от провокация с използване на алерген 1 час след крайната доза. Алергенът е бил от акари от домашен прах, котешки епидермални клетки, или полен от бреза, като изборът се е основавал на индивидуалните скриниращи тестове. Серийни измервания на ФЕО₁ са сравнени със стойностите преди провокацията с алергена, получени след инхалиране на физиологичен разтвор (изходно). Като цяло, най-големите ефекти върху ранния астматичен отговор са наблюдавани с флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, сравнени с флутиказонов фуроат 92 микрограма или вилантерол 22 микрограма самостоятелно. Както флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, така и флутиказонов фуроат 92 микрограма на практика премахват късния астматичен отговор в сравнение с вилантерол самостоятелно. Флутиказонов фуроат/вилантерол 92/22 микрограма осигурява значително по-голяма защита срещу алерген-индуцираната бронхиална хиперреактивност в сравнение с монотерапиите с флутиказонов фуроат и вилантерол както е оценено на 22-ия ден с помощта на провокация с метахолин.

Проучване на бронхопротективните ефекти и ефектите върху хипоталамо-хипофизо-надбъбречната (НРА) ос

Бронхопротективните ефекти и ефектите върху НРА-оста на FF спрямо FP или будезонид (BUD) са оценени в плацебо-контролирано, кръстосано проучване (203162) с ескалация на дозата при многократно приложение при 54 възрастни с анамнеза за астма, характеризираща се с хиперреактивност на дихателните пътища и ФЕО₁≥65% от предвиденото. Пациентите са рандомизирани на един или два периода на лечение, състоящи се от пет 7-дневни фази на ескалация на дозата на FF (25, 100, 200, 400, 800 микрограма/ден), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 микрограма/ден), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 микрограма/ден) или плацебо. След всяка фаза на ескалация на дозата са оценени бронхопротекцията чрез хиперреактивност на дихателните пътища към провокация с аденозин-5'-монофосфат (АМФ) (провокираща концентрация, предизвикваща ≥20% понижаване на ФЕО₁ [АМФ PC20]) и 24-часовия тегловен среден серумен кортизол.

В рамките на одобрените терапевтични дозови интервали за астма, стойностите на АМФ PC20 (mg/ml) и на потискане на кортизола (%) са съответно: 81 до 116 mg/ml и 7 до 14% за FF (100 до 200 микрограма/ден), 20 до 76 mg/ml и 7 до 50% за FP (200 до 2 000 микрограма/ден), и 24 до 54 mg/ml и 13 до 44% за BUD (400 до 1 600 микрограма/ден).

Педиатрична популация

Астма

Ефикасността и безопасността на комбинацията флутиказонов фуроат (FF)/вилантерол (VI), прилагана веднъж дневно, в сравнение с FF, прилаган веднъж дневно, за лечение на астма при педиатрични пациенти на възраст 5 – 11 години е оценена в рандомизирано двойносляпо многоцентрово клинично изпитване с продължителност 24 седмици и 1-седмичен период на проследяване след това (HZA107116), включващо 673 пациенти на инхалаторни кортикостероиди с неовладяна астма.

Преди включването им в изпитването всички участници са на стабилна терапия за астма [инхалатор с краткодействащ бета-агонист или с краткодействащ антагонист на мускариновите рецептори, плюс инхалаторно прилаган кортикостероид (ИКС)] от поне 4 седмици преди Визита 1. Пациентите са със симптоми (т.е. заболяването им е останало неовладяно) по време на текущото им лечение за астма преди включването им в изпитването.

В изпитването участниците са лекувани с флутиказонов фуроат/вилантерол 46/22 микрограма (337 пациенти) или флутиказонов фуроат 46 микрограма (336 пациенти). Двама пациенти – по един във всяко рамо, не са оценени за ефикасност.

Първичната крайна точка е промяна спрямо изходното ниво на усреднената за седмиците 1 до 12 в периода на лечение в изпитването стойност на преддозовия (т.е. при най-ниска стойност на концентрацията) сутрешен върхов експираторен дебит (peak expiratory flow – PEF), отчитан ежедневно в електронен дневник на пациента (разлика между комбинацията FF/VI и FF).

Промяната спрямо изходното ниво на процента на 24-часовите периоди без необходимост от спасително лекарство през седмици 1 до 12 в периода на лечение в изпитването е вторична крайна точка с достатъчна статистическа мощност за популацията на възраст 5 – 11 години. Не са установени разлики в ефикасността между FF/VI 46/22 микрограма и FF 46 микрограма (Таблица 2). При това проучване не са установени нови съображения, свързани с безопасността.

Таблица 2: Резултати за първичната и вторичната крайна точка с достатъчна статистическа мощност в HZA107116

Седмици 1 до 12	флутиказонов фуроат/вилантерол* n=336	флутиказонов фуроат* n=335
Първична крайна точка		
Промяна спрямо изходното ниво на сутрешния PEF (l/min)		
LS средна промяна (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Разлика между лечението (FF/VI спрямо FF) (95% CI), p-стойност	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Вторична крайна точка с достатъчна статистическа мощност		
Промяна спрямо изходното ниво на процента на 24-часовите периоди без необходимост от спасително лекарство		
LS средна промяна (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Разлика между лечението (FF/VI спрямо FF) (95% CI), p-стойност	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Пациентите са получавали FF/VI 46/22 микрограма веднъж дневно или FF 46 микрограма веднъж дневно

LS (least squares) = най-малките квадрати, SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал, n = брой участници, включени в анализа (Цялата ITT популация е: 337 за FF/VI и 336 за FF)

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Стойностите на абсолютната бионаличност на флутиказонов фуроат и вилантерол, когато са приложени чрез инхалация като флутиказонов фуроат/вилантерол, обикновено са съответно 15,2% и 27,3%. Пероралната бионаличност на флутиказонов фуроат и вилантерол е ниска, обикновено стойностите са съответно 1,26 % и < 2 %. Имайки предвид ниската перорална бионаличност, системната експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол след инхалаторно приложение, се дължи главно на абсорбция на инхалираната част от дозата, доставена в белите дробове.

Разпределение

След интравенозно приложение флутиказоновият фуроат и вилантерол се разпределят значително със средни обеми на разпределение в стационарно състояние съответно 661 l и 165 l.

Флутиказоновият фуроат и вилантерол се свързват в ниска степен с червените кръвни клетки. *In vitro* свързването на флутиказоновия фуроат и вилантерол с плазмени протеини в човешка плазма е високо, обикновено стойностите са съответно > 99,6 % и 93,9 %. Не е наблюдавано понижаване на степента на свързване на плазмените протеини *in vitro* при лица с бъбречно или чернодробно увреждане.

Флутиказоновият фуроат и вилантерол са субстрати за Р-гликопротеин (Р-рр), но се счита, че е малко вероятно едновременното приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол с инхибитори на Р-рр да промени системната експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол, тъй като и двете молекули се абсорбират добре.

Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* данни, главните пътища за метаболизъм на флутиказоновия фуроат и вилантерол при хора, се медираат основно чрез СУР3А4.

Основният път на метаболизъм на флутиказоновия фуроат е чрез хидролиза на S-флуорометил карботиоатната група до метаболити със значително понижена кортикостероидна активност. Основният път на метаболизъм на вилантерол е чрез О-деалкилиране до редица метаболити със значително понижена β_1 - и β_2 -агонистична активност.

Елиминиране

След перорално приложение флутиказоновият фуроат се елиминира при хора главно чрез метаболизъм, като метаболитите се екскретират почти изцяло с фекалиите, < 1 % от възстановената радиоактивна доза се елиминира с урината.

При проучване с радиоактивно маркиране при хора, направено чрез перорален път на въвеждане, е установено, че след перорално приложение вилантерол се елиминира главно чрез метаболизъм, последван от екскреция на метаболитите в урината и фекалиите съответно приблизително 70 % и 30 % от радиоактивната доза. Привидният плазмен елиминационен полуживот на вилантерол след еднократно инхалаторно приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол обикновено е 2,5 часа. Ефективният полуживот за акумулиране на вилантерол, определен от инхалаторно приложение на многократни дози от 25 микрограма вилантерол, е 16,0 часа при лица с астма и 21,3 часа при лица с ХОББ.

Педиатрична популация

При юноши (12 години и повече) няма препоръчвани промени на дозата.

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол са проучени при деца на възраст от 5 до 11 години, но препоръки за дозировката не могат да бъдат

дадени (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на флутиказонов фуроат/вилантерол при деца на възраст под 5 години не са установени.

Специални групи популации

Старческа възраст

Ефектите на възрастта върху фармакокинетиката на флутиказонов фуроат и вилантерол са установени в проучвания фаза III за ХОББ и астма. Няма данни възрастта (в диапазона 12 до 84 години) да повлиява фармакокинетиката на флутиказонов фуроат и вилантерол при хора с астма.

Няма препоръчвани промени на дозата за пациенти в старческа възраст с астма или с ХОББ.

Бъбречно увреждане

Клинично фармакологично проучване с флутиказонов фуроат/вилантерол е показало, че тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) не води до значително по-висока експозиция на флутиказонов фуроат и вилантерол или до по-изразени кортикостероидни или бета₂-агонистични системни ефекти в сравнение със здрави индивиди.

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата.

Ефектите при хемодиализа не са проучвани.

Чернодробно увреждане

След многократно приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол за 7 дни е наблюдавано повишаване на системната експозиция на флутиказонов фуроат (до три пъти, измерено чрез $AUC_{(0-24)}$) при лица с чернодробно увреждане (Child-Pugh A, B или C) в сравнение със здрави индивиди. Повишаването на системната експозиция на флутиказонов фуроат при лица с умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B; 184/22 микрограма флутиказонов фуроат/вилантерол) е свързано средно с 34 % понижаване на серумния кортизол в сравнение със здрави индивиди. Системната експозиция на флутиказонов фуроат при нормализирана доза е сходна при лица с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C).

След многократно приложение на флутиказонов фуроат/вилантерол за 7 дни не е наблюдавано значително повишаване на системната експозиция на вилантерол (C_{max} и AUC) при лица с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, B или C).

Не са наблюдавани въздействия с клинично приложение на комбинацията флутиказонов фуроат/вилантерол върху бета-адренергичните системни ефекти (сърдечен ритъм или серумен калий) при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вилантерол, 22 микрограма) или с тежко чернодробно увреждане (вилантерол, 12,5 микрограма) в сравнение със здрави индивиди.

Други специални групи популации

Приблизителните стойности на $AUC_{(0-24)}$ за флутиказонов фуроат при лица с астма от Източна Азия, Япония и Югоизточна Азия (12-13 % от участниците), са били обичайно 33 % до 53 % по-високи в сравнение с други расови групи. Няма данни, обаче, по-високата системна експозиция при тази популация да е свързана с по-голям ефект върху 24-часовата екскреция на кортизол в урината. В сравнение с лица от други расови групи, обичайно C_{max} на вилантерол, предвидена за лица с азиатски произход е с 220 до 287 % по-висока, а $AUC_{(0-24)}$ е сравнима. Няма данни, обаче, по-високата C_{max} на вилантерол да води до клинично значими ефекти върху сърдечния ритъм.

Пол, тегло и индекс на телесната маса (ИТМ)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данните от фаза III проучване при 1213 участници с астма (712 жени), няма данни полът, теглото и ИТМ (индекс на телесната маса) да оказват влияние върху фармакокинетиката на флутиказоновия фуроат.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 856 участници с астма (500 жени), няма данни полът, теглото и ИТМ да оказват влияние върху фармакокинетиката на вилантерол.

Не се налага коригиране на дозата въз основа на пол, тегло и ИТМ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните и токсикологичните ефекти, наблюдавани с флутиказонон фуроат или вилантерол в неклинични проучвания са били тези, обичайно свързани или с глюкокортикоиди, или с бета₂-агонисти. Приложението на флутиказонон фуроат в комбинация с вилантерол не е довело до някаква значителна нова токсичност.

Генотоксичност и канцерогенност

Флутиказонон фуроат

Флутиказоновият фуроат не е бил генотоксичен при стандартен набор от проучвания и не е бил канцерогенен при проучвания с плъхове и мишки, на които през целия живот са прилагани инхалаторни дози в експозиции, сходни на тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

Вилантерол трифенатат

В проучвания за генетична токсичност вилантерол (като алфа-фенилцинамат) и трифенилоцетна киселина не са били генотоксични, което показва че вилантерол (като трифенатат) не представлява генотоксичен риск за хора.

Подобно на находки за други бета₂-агонисти, при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на цял живот, вилантерол трифенатат е довел до пролиферативни ефекти в репродуктивния тракт на плъхове и мишки от женски пол и в хипофизата на плъхове. Не е наблюдавано повишаване на разпространението на тумори при плъхове и мишки при експозиции, съответно 1,2 или 30 пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Флутиказонон фуроат

Ефектите, наблюдавани след инхалаторно приложение на флутиказонон фуроат в комбинация с вилантерол при плъхове, са били сходни с тези, наблюдавани само с флутиказонон фуроат. Флутиказоновият фуроат не е показвал тератогенност при плъхове и зайци, но е забавял развитието при плъхове и е причинявал аборти при зайци в дози, токсични за майката. Не са наблюдавани ефекти върху развитието при плъхове в експозиции, приблизително 3-пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

Вилантерол трифенатат

Вилантерол трифенатат не е показвал тератогенност при плъхове. При инхалаторни проучвания при зайци, вилантерол трифенатат е имал ефекти, сходни на тези, наблюдавани с други бета₂-агонисти (вродена цепка на небцето, отворени клепачи, срастнали ребрено-стернални сегменти и флексура/неправилна ротация на крайниците). При подкожно приложение не са

наблюдавани ефекти при експозиции 84-пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.
Нито флутиказоновият фуроат, нито вилантерол трифенатат са имали никакви нежелани ефекти върху фертилитета или върху пре- и пост-наталното развитие при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност в периода на използване след отваряне на гнездото: 6 седмици.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко за един час преди употреба.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Датата, след която инхалаторът не трябва да се използва, трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът Ellipta се състои от светлосиво тяло, жълт капак на мундшука и брояч на дозите, опакован е в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител силикагел. Гнездото е запечатано с отделящо се фолио.

Инхалаторът е многокомпонентно устройство, съставено от полипропилен, полиетилен с висока плътност, полиоксиметилен, полибутилен терефталат, акрилонитрил-бутадиен-стирен, поликарбонат и неръждаема стомана.

Инхалаторът съдържа две блистерни ленти от ламинирано алуминиево фолио, които осигуряват общо 14 или 30 дози (количество за 14 или за 30 дни).

Опаковки с инхалатори от 14 или 30 дози. Групова опаковка от Инхалатори с 3 x 30 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2013 г.
Дата на последно подновяване: 26 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)

92/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 92 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказонов фураат/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 92 микрограма флутиказонов фураат и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

14 дози

30 дози

1 инхалатор с 14 дози

1 инхалатор с 30 дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
лого на GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

relvar ellipta 92:22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX - ГРУПОВА ОПАКОВКА)

92/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 92 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказонов фураат/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 92 микрограма флутиказонов фураат и 22 микрограма
вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран.
Групова опаковка: 90 (3 инхалатора по 30) дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение.
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
лого на GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/886/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

relvar ellipta 92:22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА)

184/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 184 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказонов фураат/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 184 микрограма флутиказонов фураат и 22 микрограма
вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

14 дози

30 дози

1 инхалатор с 14 дози

1 инхалатор с 30 дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
лого на GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

relvar ellipta 184:22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX - ГРУПОВА ОПАКОВКА)

184/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 184 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказонов фураат/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 184 микрограма флутиказонов фураат и 22 микрограма
вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран.
Групова опаковка: 90 (3 инхалатора по 30) дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение.
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
лого на GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/886/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

relvar ellipta 184:22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БЕЗ BLUE BOX - САМО ГРУПОВА ОПАКОВКА)

92/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 92 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказонов фураат/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 92 микрограма флутиказонов фураат и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран
30 дози
1 инхалатор с 30 дози
Компонент на груповата опаковка, който не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение.
Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
лого на GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/886/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

relvar ellipta 92:22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БЕЗ BLUE BOX- САМО ГРУПОВА ОПАКОВКА)

184/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 184 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказонов фуроат/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 184 микрограма флутиказонов фуроат и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран

30 дози

1 инхалатор с 30 дози

Компонент на груповата опаковка, който не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
лого на GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/886/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

relvar ellipta 184:22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА ГНЕЗДОТО**

92/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 92/22 µg прах за инхалация

флутиказонов фуроат/вилантерол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GSK лого

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Да не се отваря преди да сте готови за инхалация.

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

14 дози

30 дози

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА ГНЕЗДОТО**

184/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Relvar Ellipta 184/22 µg прах за инхалация

флутиказонов фуроат/вилантерол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GSK лого

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Да не се отваря преди да сте готови за инхалация.

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

14 дози

30 дози

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ИНХАЛАТОРА

92/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Relvar Ellipta 92/22 µg прах за инхалация
флутиказонов фуроат/вилантерол
Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици
Използвайте до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

14 дози
30 дози

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ИНХАЛАТОРА

184/22 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Relvar Ellipta 184/22 µg прах за инхалация
флутиказонов фуроат/вилантерол
Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици
Използвайте до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

14 дози
30 дози

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Relvar Ellipta 92 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
Relvar Ellipta 184 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

флутиказонов фуروات/вилантерол (fluticasone furoate/vilanterol)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Relvar Ellipta и за какво се използва
 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Relvar Ellipta
 3. Как да използвате Relvar Ellipta
 4. Възможни нежелани реакции
 5. Как да съхранявате Relvar Ellipta
 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
- Инструкции за употреба стъпка по стъпка

1. Какво представлява Relvar Ellipta и за какво се използва

Relvar Ellipta съдържа две активни вещества: флутиказонов фуروات и вилантерол. Relvar Ellipta е наличен с различно количество на активните вещества: флутиказонов фуروات 92 микрограма/вилантерол 22 микрограма и флутиказонов фуروات 184 микрограма/вилантерол 22 микрограма.

Relvar Ellipta 92/22 микрограма се използва за редовно лечение на хронична обструктивна белодробна болест (**ХОББ**) при възрастни и на **астма** при възрастни и юноши на и над 12 години.

Relvar Ellipta 184/22 микрограма се използва за лечение на **астма** при възрастни и юноши на и над 12 години. Relvar Ellipta 184/22 микрограма не е одобрен за лечение на ХОББ.

Relvar Ellipta трябва да се използва всеки ден, а не само когато имате проблеми с дишането или други симптоми на ХОББ и астма. Лекарството не трябва да се използва за облекчаване на внезапен пристъп на задух или хрипове. В случай, че получите пристъп трябва да използвате инхалатор с бързодействащо лекарство (като салбутамол). Обърнете към Вашия лекар, ако нямате инхалатор с бързодействащо лекарство.

Флутиказоновият фуروات принадлежи към група лекарства, наречени кортикостероиди, често наричани само стероиди. Кортикостероидите намаляват възпалението. Те намаляват подуването и дразненето в малките въздухоносни пътища в белите дробове и по този начин постепенно облекчават проблемите с дишането. Кортикостероидите също така помагат за предотвратяване на пристъпите на астма и влошаването на ХОББ.

Вилантерол принадлежи към група лекарства, наречени дългодействащи бронходилататори. Той отпуска мускулите на малките въздухоносни пътища в белите дробове. Помага за това, въздухоносните пътища да се отворят, и улеснява навлизането и излизането на въздуха от белите дробове. Когато се приема редовно, помага малките въздухоносни пътища да остават отворени.

Когато редовно приемате тези две активни вещества заедно, те ще Ви помогнат да контролирате по-добре проблемите с дишането, отколкото ако приемате лекарствата самостоятелно.

Астмата е сериозно, продължително белодробно заболяване, при което мускулите в стените на по-малките въздухоносни пътища се стесняват (*бронхоконстрикция*), отичат и се дразнят (*възпаление*). Симптомите могат да се появяват и изчезват и включват задух, хрипове, стягане в гърдите и кашлица. Установено е, че Relvar Ellipta намалява обострянията и симптомите на астма.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) е сериозно, продължително белодробно заболяване, при което въздухоносните пътища се възпаляват и удебеляват. Симптомите включват задух, кашлица, дискомфорт в областта на гърдите и слезести хракки. Установено е, че Relvar Ellipta намалява обострянията на симптомите на ХОББ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Relvar Ellipta

Не използвайте Relvar Ellipta

- ако сте **алергични** към флутиказонов фуроат, вилантерол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако смятате, че по-горното се отнася за Вас, **не използвайте Relvar Ellipta** преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Relvar Ellipta:

- ако имате **чернодробно заболяване**, тъй като е по-вероятно да получите нежелани реакции. Ако имате умерено или тежко чернодробно заболяване, Вашият лекар ще ограничи дозата Ви до по-ниската концентрация на Relvar Ellipta (92/22 микрограма веднъж дневно).
- ако имате **проблеми със сърцето** или **високо кръвно налягане**.
- ако имате **туберкулоза на белите дробове** или **какви то и да е продължителни или нелекувани инфекции**.
- ако имате **диабет** или повишени нива на кръвната захар.
- ако имате **проблеми с щитовидната жлеза**.
- ако имате **ниски нива на калия** в кръвта.
- ако имате замъглено зрение или други **зрителни смущения**.

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство, ако смятате, че някое от изброените по-горе се отнася за Вас.

Докато използвате Relvar Ellipta

Проблеми с дишането непосредствено след приложение

Ако получите стягане в гърдите, кашлица, хрипове или затруднено дишане непосредствено след използване на Вашия инхалатор Relvar Ellipta:

спрете да използвате това лекарство и незабавно потърсете медицинска помощ, тъй като може да имате сериозно състояние, наречено парадоксален бронхоспазъм.

- Обърнете се към Вашия лекар, ако имате замъглено зрение или други зрителни смущения.
- Обърнете се към Вашия лекар, ако имате повишена жажда, често уриниране или необяснима умора (признаци на високи нива на кръвната захар).

Инфекция на белите дробове

Ако използвате това лекарство за лечение на ХОББ, може да сте с повишен риск за развитие на инфекция на белите дробове, наречена пневмония. Вижте точка 4 за информацията относно симптомите, за които трябва да следите, докато използвате това лекарство. Информирайте Вашия лекар възможно най-бързо, ако развиете някой от тези симптоми.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 12 години за лечение на астма или при деца и юноши на каквато и да е възраст за лечение на ХОББ.

Други лекарства и Relvar Ellipta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Ако не сте сигурни какво съдържа Вашето лекарство, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства могат да повлияят начина, по който това лекарство действа или да направят по-вероятно развитието на нежелани лекарствени реакции. Те включват:

- лекарства, наречени бета-блокери, като например метопролол, използвани за лечение на **високо кръвно налягане** или **проблеми със сърцето**.
- кетоконазол, използван за лечение на **гъбични инфекции**.
- ритонавир или кобицистат, използвани за лечение на **НIV инфекции**.
- дългодействащи бета₂-адренергични агонисти, като например салметерол.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства. Вашият лекар може да Ви проследява внимателно, ако приемате някое от тези лекарства, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции от Relvar Ellipta.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не използвайте това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че може да го използвате.

Не е известно дали съставките на това лекарство могат да преминат в кърмата. **Ако кърмите, трябва да се консултирате с Вашия лекар**, преди да използвате Relvar Ellipta. Не използвайте това лекарство, ако кърмите, освен ако Вашият лекар Ви каже, че може да го използвате.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е това лекарство да засегне способността Ви за шофиране или работа с машини.

Relvar Ellipta съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да използвате това лекарство.

3. Как да използвате Relvar Ellipta

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Астма

Препоръчителната доза за лечение на астма е една инхалация (92 микрограма флутиказонов фуроат и 22 микрограма вилантерол) веднъж дневно, приета по едно и също време, всеки ден.

Ако имате тежка астма, Вашият лекар може да прецени, че трябва да приемате по една инхалация от по-високата концентрация (184 микрограма флутиказонов фуроат и 22 микрограма вилантерол). Тази доза също трябва да се приеме веднъж дневно, по едно и също време, всеки ден.

ХОББ

Препоръчителната доза за лечение на ХОББ е една инхалация (92 микрограма флутиказонов фуроат и 22 микрограма вилантерол) веднъж дневно, приета по едно и също време, всеки ден.

По-високата концентрация на Relvar Ellipta (184 микрограма флутиказонов фуроат и 22 микрограма вилантерол) не е подходяща за лечение на ХОББ.

Relvar Ellipta е за инхалиране през устата.

Прилагайте Relvar Ellipta по едно и също време всеки ден, тъй като той действа в продължение на 24 часа.

Много е важно да приемате това лекарство всеки ден, точно както Ви е казал Вашият лекар. Това ще Ви помогне да избегнете наличието на симптоми през деня и през нощта.

Relvar Ellipta не трябва да се използва за облекчаване на внезапен пристъп на задух или хрипове. Ако получите такъв пристъп, трябва да използвате инхалатор с бързодействащо лекарство (като салбутамол).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате задух или хрипове по-често от нормалното или ако използвате по-често инхалатор с бързодействащо лекарство.

Как да използвате Relvar Ellipta

Прочетете „Инструкции за употреба стъпка по стъпка” след точка б в тази листовка за пълна информация.

Relvar Ellipta е за инхалиране през устата. Не е необходимо да подготвяте Relvar Ellipta по някакъв специален начин, дори и когато го използвате за първи път.

Ако симптомите Ви не се подобряват

Ако симптомите Ви (задух, хрипове, кашлица) не се подобряват или се влошават, или използвате по-често лекарство за бързо облекчаване на симптомите:

обърнете се към Вашия лекар възможно най-бързо.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Relvar Ellipta

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт, ако случайно сте използвали доза, по-висока от предписаната. Ако е възможно, покажете им инхалатора, опаковката или тази листовка. Може да усетите, че сърцето Ви бие по-бързо от обикновено, че треперите или имате главоболие.

Особено важно е да се обърнете към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте приемали по-висока доза от предписаната за продължителен период от време. Това се налага, тъй като по-високите дози Relvar Ellipta може да понижат нивата на стероидните хормони, нормално произвеждани от Вашия организъм.

Ако сте пропуснали да приемете Relvar Ellipta

Не инхалирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Инхалирайте следващата доза, когато настъпи времето за това.

Ако получите хрипове или задух, или развиете други симптоми на астматичен пристъп, **използвайте инхалатор с бързодействащо лекарство** (като салбутамол) и след това потърсете медицинска помощ.

Не спирайте приема на Relvar Ellipta без лекарски съвет

Приемайте това лекарство толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар. То ще бъде ефективно, докато го прилагате. Не спирайте лечението, дори да се чувствате по-добре, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Алергичните реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека).

Ако имате някой от следните симптоми след прием на Relvar Ellipta, **спрете приема на това лекарство и незабавно уведомете Вашия лекар.**

- кожен обрив (*уртикария*) или зачервяване
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*)
- силни хрипове, кашлица или затруднено дишане
- внезапно чувство на слабост или замаяност (което може да доведе до колапс или загуба на съзнание).

Проблеми с дишането непосредствено след използване

Проблемите с дишането непосредствено след използване на Relvar Ellipta са редки.

Ако дишането или хриповете Ви се влошат веднага след използване на това лекарство, **спрете да го приемате и незабавно потърсете медицинска помощ.**

Пневмония (инфекция на белите дробове) (честа нежелана реакция, може да засегне до 1 на 10 човека)

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, докато приемате Relvar Ellipta – те могат да бъдат симптоми на белодробна инфекция:

- висока температура или втрисане
- повишено образуване на храчки, промяна в цвета на храчките
- засилване на кашлицата или засилване на проблемите с дишането.

Други нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10** човека:

- главоболие
- настинка.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10** човека:

- възпалени, надигнати участъци в устата или в гърлото, причинени от гъбична инфекция (*кандидоза*). Развитието на тази нежелана реакция може да бъде предотвратено, ако веднага след прием на Relvar Ellipta изплаквате устата си с вода.

- възпаление на белите дробове (*бронхит*)
- инфекция на носните синуси или гърлото
- грип
- болка и дразнене в задната част на устата и гърлото
- възпаление на синусите
- сърбеж в носа, хрема или запушен нос
- кашлица
- промяна в гласа
- изтъняване на костите, водещо до фрактури
- болка в стомаха
- болка в гърба
- повишена температура (*треска*)
- ставна болка
- мускулни спазми.

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100** човека:

- неправилен сърдечен ритъм
- замъглено зрение
- повишаване на нивата на кръвната захар (*хипергликемия*).

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 1 000** човека:

- ускорен сърдечен ритъм (*тахикардия*)
- усещане за сърцебиене (*палпитации*)
- треперене
- тревожност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Relvar Ellipta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, гнездото и инхалатора след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте инхалатора в запечатаното гнездо, за да се предпази от влага, и го извадете само непосредствено преди първата употреба. След отваряне на гнездото, инхалаторът може да се използва в рамките на 6 седмици, считано от датата на отваряне на гнездото. Напишете датата, след която инхалаторът трябва да се изхвърли на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

Да не се съхранява над 25 °C.

Ако се съхранява в хладилник, **инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко за един час** преди употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Relvar Ellipta

- Активните вещества са: флутиказонов фуроат и вилантерол.
- За Relvar Ellipta 92/22 микрограма: всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) от 92 микрограма флутиказонов фуроат и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).
- За Relvar Ellipta 184/22 микрограма: всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) от 184 микрограма флутиказонов фуроат и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).
- Другите съставки са лактоза монохидрат (вижте раздел „Relvar Ellipta съдържа лактоза” в точка 2) и магнезиев стеарат.

Как изглежда Relvar Ellipta и какво съдържа опаковката

Relvar Ellipta е прах за инхалация, предварително дозиран.

Инхалаторът Ellipta представлява светлосив инхалатор с жълт капак на мундщука и брояч на дозите. Relvar Ellipta е опакован в гнездо от ламинирано фолио, с отделящо се покритие от фолио. Гнездото съдържа саше със сушител за намаляване на влагата в опаковката. След като отстраните покритието на гнездото, изхвърлете сушителя – не го поглъщайте или инхалирайте. След отваряне инхалаторът не трябва да се съхранява в гнездото от ламинирано фолио.

Relvar Ellipta се предлага в опаковки по 1 инхалатор, съдържащ или 14, или 30 дози (количество за 14 или за 30 дни) и в групови опаковки, съдържащи 90 (3 инхалатора по 30) дози (количество за 90 дни). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

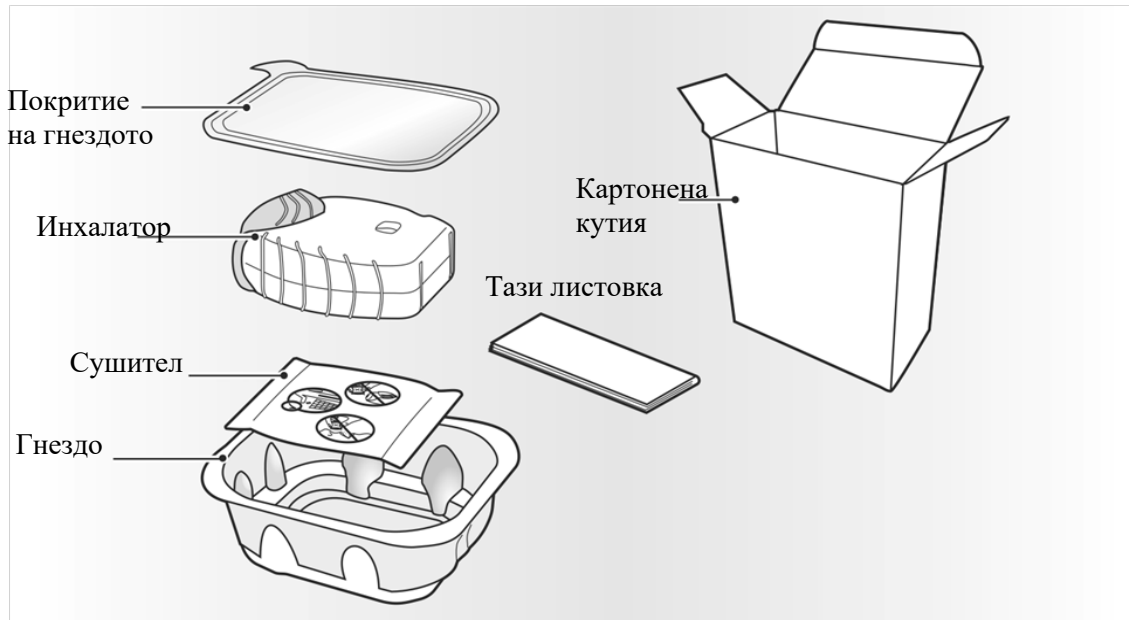
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба стъпка по стъпка

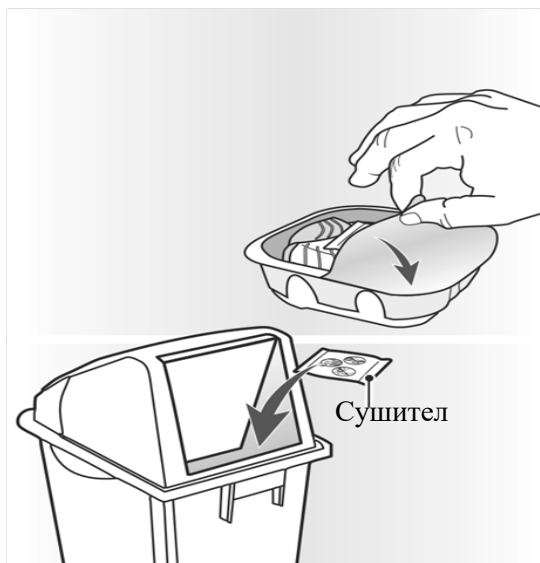
Какво представлява инхалаторът Ellipta?

Когато използвате за първи път инхалатора Relvar Ellipta, не е необходимо да проверявате дали работи правилно и да го подготвяте за употреба по някакъв специален начин. Трябва само да следвате тези инструкции за употреба стъпка по стъпка.

Картонената кутия на Вашия инхалатор Relvar Ellipta съдържа



Инхалаторът е опакован в гнездо. **Не отваряйте гнездото, докато не сте готови да започнете да използвате лекарството си.** Когато сте готови да използвате инхалатора си, отстранете покритието, за да отворите гнездото. Гнездото съдържа саше със **сушител** за намаляване на влагата. Изхвърлете това саше със сушител – **не** го отваряйте, **не** го яжте и **не** го инхалирайте.



Когато извадите инхалатора от гнездото, той ще бъде в позиция „затворен”. **Не отваряйте инхалатора, докато не сте готови да инхалирате доза от лекарството.** След отваряне на гнездото, на предвиденото за това място („Използвайте до”) върху етикета на инхалатора напишете датата, на която трябва да го изхвърлите. Датата за изхвърляне е 6 седмици след

датата на отваряне на гнездото. След тази дата инхалаторът не трябва да се използва повече. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Ако се съхранява в хладилник, най-малко един час преди употреба инхалаторът трябва да се остави да достигне стайна температура.

Инструкциите за употреба „стъпка по стъпка” за 30-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 30 дни), показани по-долу, се отнасят и за 14-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 14 дни).

1. Прочетете това преди да започнете

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарство, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще бъде задържана в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност да приемете повече от необходимото лекарство или двойна доза с едно инхалиране.

Брояч на дозите

Той показва колко дози от лекарството са останали в инхалатора.

Преди инхалаторът да е бил използван, броячът показва точно 30 дози.

Той отброява с 1 по-малко всеки път, когато отворите капака.

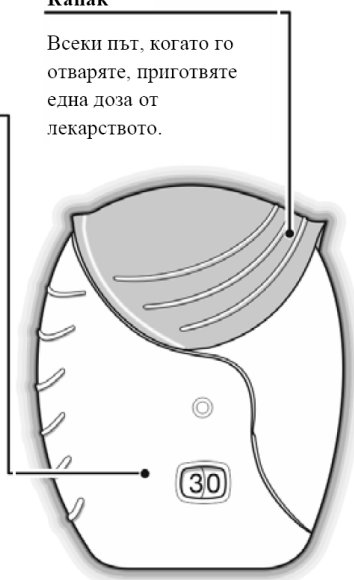
Когато са останали по-малко от 10 дози, половината от брояча показва червено.

След като използвате последната доза, **половината от брояча показва червено и се появява цифрата 0.** Вашият инхалатор сега е празен.

Ако след това отворите капака на инхалатора, броячът на дозите ще се промени от наполовина червен на изцяло червен.

Капак

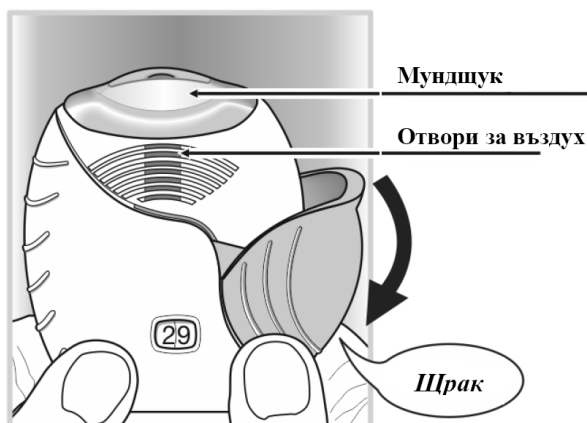
Всеки път, когато го отваряте, пригответе една доза от лекарството.



2. Приготвяне на доза

Отворете капака, когато сте готови да инхалирате доза. Не разклащайте инхалатора.

- **Плъзнете капака надолу, докато чуete щракване.**



Сега лекарството е готово за инхалиране.

За потвърждение броячът на дозите отброява с 1 по-малко.

- **Ако, когато чуете щракването, броячът не отброи, инхалаторът няма да освободи лекарство.** Занесете го обратно на фармацевта и се посъветвайте с него.

3. Инхалиране на лекарството

- **Държейки инхалатора далеч от устата си, издишайте колкото е възможно.**
Не издишвайте в инхалатора.
- **Сложете мундщука между устните си и ги затворете плътно около него.**
Не покривайте с пръсти отворите за въздух.



**Устните се прилепят
около мундщука при
инхалиране.**

**Не блокирайте с пръсти
отворите за въздух.**

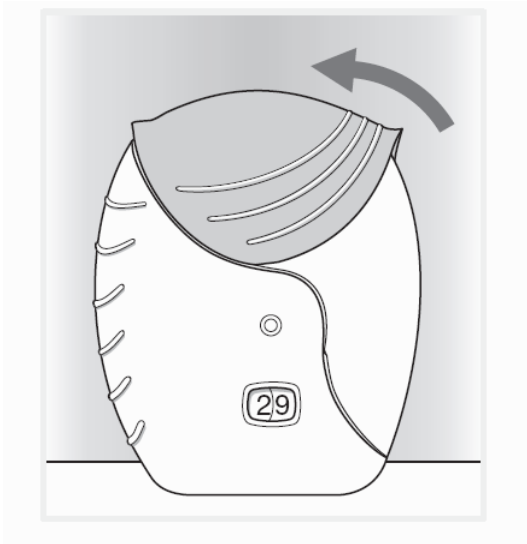
- **Вдишайте продължително, равномерно и дълбоко. Задръжте дъха си, колкото можете (най-малко 3 – 4 секунди).**
- **Отстранете инхалатора от устата си.**
- **Издишайте бавно и спокойно.**

Възможно е да не усетите лекарството или неговия вкус, дори когато използвате инхалатора правилно.

Ако искате да почистите мундщука, използвайте **суха кърпа преди** да затворите капака.

4. Затворете инхалатора и изплакнете устата си

- **Плъзнете капака нагоре докъдето може, за да покрие мундщука.**



- **След като сте използвали инхалатора, изплакнете устата си с вода, без да я гълтате.** Това ще намали вероятността да получите възпаление в устата или гърлото като нежелани реакции.