

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relvar Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

Ismert hatású segédanyag

Kb. 25 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) kifújt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Asztma

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

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

COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Asztma

Az asztmás betegeknél a betegségük súlyosságának megfelelő adag flutikazon-furoát (FF) tartalmú Relvar Ellipta hatásereiséget kell alkalmazni. A gyógyszert rendelő orvosnak tudnia kell, hogy asztmás betegeknél a naponta egyszer alkalmazott 100 mikrogramm flutikazon-furoát (FF) hozzávetőleg a naponta kétszer alkalmazott 250 mikrogramm flutikazon-propionáttal (FP) egyenértékű, míg a naponta egyszer alkalmazott 200 mikrogramm FF hozzávetőleg a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP-tal egyenértékű.

Felnőttek, valamint 12 éves és idősebb serdülők

A Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősség egy adagjának napi egyszeri belégzését kell mérlegelni kezdőadagként olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik alacsony vagy közepes dózisú inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatástartamú béta₂-agonista kombinációs kezelést igényelnek. Ha az asztma nem kontrollálható megfelelően a Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősségével, a dózis 184/22 mikrogrammra növelhető, amely az asztma kontrolljának további javulását eredményezheti.

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

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

A betegek általában a légzésfunkció javulását tapasztalják a Relvar Ellipta belégzését követő 15 percen belül. Azonban tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy rendszeres napi alkalmazás szükséges az asztma tüneteinek kontrollálásához, és a gyógyszert tünetmentesség esetén is alkalmazni kell.

Ha két adag alkalmazása közötti időszakban tünetek lépnek fel, akkor azonnali tünetenyhítésre inhalációs, rövid hatású béta₂-agonistát kell alkalmazni.

12 évesnél fiatalabb gyermekek

A Relvar Ellipta biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében asztma javallatban nem igazolták.

A Relvar Ellipta 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található.

COPD

18 éves és idősebb felnőttek

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

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

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

Gyermekek és serdülők

A Relvar Ellipta-nak gyermekeknél és serdülőknél (18 éves kor alatt) COPD javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok a szisztémás flutikazon-furoát expozíció (mind a C_{max} , mind az AUC) emelkedését mutatták (lásd 5.2 pont). Óvatosság szükséges a májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás során, akiknél magasabb a kortikoszteroidokkal kapcsolatos szisztémás mellékhatások kockázata. Közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodás esetén a legnagyobb dózis 92/22 mikrogramm (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Relvar Ellipta csak szájon át történő inhalációra szolgál.

A gyógyszert minden nap a nap azonos időszakában kell alkalmazni.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Használati útmutató

1. Olvassa el ezt az útmutatót a gyógyszer alkalmazása előtt

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

Adagszámláló

Mutatja, hogy mennyi gyógyszeradag maradt az inhalátorban.

Az inhalátor első használata előtt pontosan 30 adagot mutat.

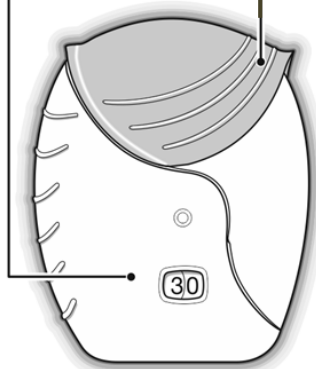
Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, a számláló 1-gyel kevesebbet mutat.

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

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

Fedél

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, előkészíti a

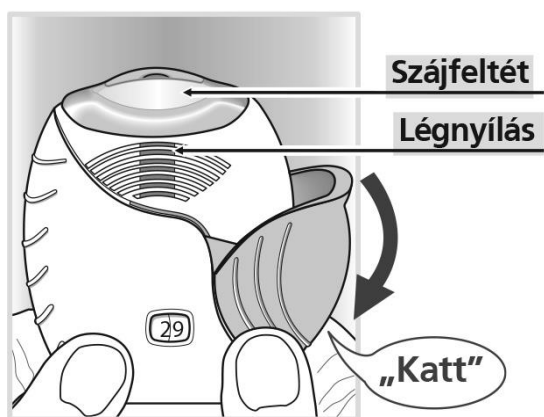


2. Az adag előkészítése

Nyissa fel a fedelet, ha készen áll az adag belégzésére. Az inhalátort nem szabad felrázni.

Húzza lefelé a fedelet, amíg egy kattantást nem hall. A gyógyszer most készen áll a belégzésre.

Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéséként. Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor a kattantás hallatszik, az inhalátor nem fog adagot kibocsátani. A készüléket vissza kell vinni a gyógyszerészhez, és tanácsot kell kérni tőle.



3. Hogyan kell belélegezni a gyógyszert

Az inhalátort tartsa a szájától távolabb, és fújja ki a levegőt amennyire ezt megerőltetés nélkül tudja, de ne lélegezze vissza az inhalátorba.

A szájfeltétet az ajkak közé kell helyezni, majd az ajkakat szorosan össze kell zárni körülötte.

A légnyílást használat közben nem szabad az ujjakkal elzárni.

- Lélegezzen be egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetvétellel. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).
- Vegye ki az inhalátort a szájából.
- Lassan és finoman fújja ki a levegőt.



**Az adag belégzéséhez
illessze ajkait a szájfeltét
előformázott részére.**

**Ne zárja el ujjával a
légnyílást.**

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

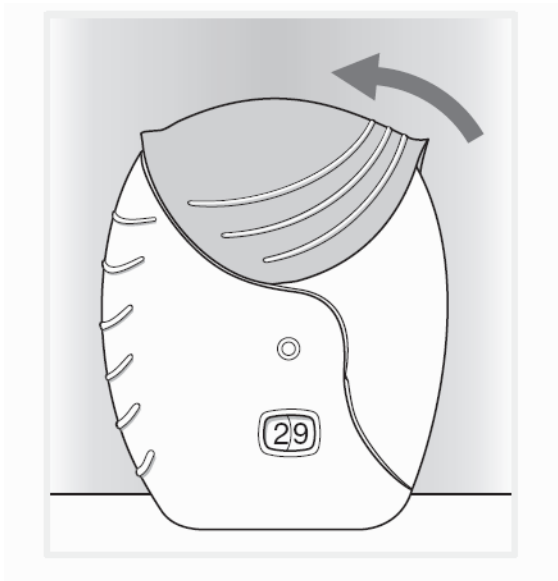
Az inhalátor szájfeltétjét a fedél lezárása előtt megtisztíthatja egy száraz textiliával.

4. Csukja be az inhalátort és öblítse ki a száját

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

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

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



4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegség súlyosbodása

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

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

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

Paradox bronchospasmus

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

Cardiovascularis hatások

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

A szisztémás kortikoszteroidok hatásai

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

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

Látászavar

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be.

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

Hyperglykaemia

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

Pneumonia COPD-s betegeknel

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

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

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

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

Pneumonia asztmás betegeknel

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

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Béta-blokkolókkal való kölsönhatások

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

CYP3A4-inhibitorokkal való kölsönhatás

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

Óvatosság tanácsos az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ketokonazol-, ritonavir-, kobicisztát tartalmú készítmények) egyidejű alkalmazása során, mert fennáll mind a flutikazon, mind a vilanterol emelkedett szisztémás expozíciójának veszélye. Az egyidejű alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a kezelés előnye

jelentősebb, mint a szisztémás kortikoszteroid nemkívánatos hatásai miatt fennálló emelkedett kockázat. Ilyen esetben a betegeknek monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroidok nemkívánatos hatásait. Egy ismételt dózisos CYP3A4 gyógyszerinterakciós vizsgálatot végeztek flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval (184/22 mikrogrammos hatáserősséggel) és az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazollal (400 mg) egészséges személyek bevonásával. Az egyidejű alkalmazás a flutikazon-furoát átlagos $AUC_{(0-24)}$ -et 36%-kal, míg a C_{max} -ot 33%-kal fokozta. A flutikazon-furoát expozíció emelkedése a 0-24 órás szérumszint 27%-os csökkenésével járt együtt. Az egyidejű alkalmazás a vilanterol $AUC_{(0-t)}$ átlagértékét 65%-kal, míg C_{max} átlagértékét 22%-kal növelte. A vilanterol expozíció emelkedése nem mutatott összefüggést a béta₂-agonistákkal kapcsolatos mellékhatásokkal - a pulzusszám, a szérumszint, illetve a QTcF-intervallum.

P-glikoproteinnel való kölcsönhatás

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

Szimpatomimetikus gyógyszerek

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	pneumonia* felső légúti fertőzések bronchitis influenza száj- és torok-candidiasis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiát, angiooedémát, bőrkíütést és csalánkiütést is.	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hyperglykaemia	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	szorongás	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás tremor	Nagyon gyakori Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	homályos látás (lásd 4.4 pont)	Nem gyakori
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	extrasystolék palpitációk tachycardia	Nem gyakori Ritka Ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nasopharyngitis oropharyngealis fájdalom sinusitis pharyngitis rhinitis köhögés rekedtség paradox bronchospasmus	Nagyon gyakori Gyakori Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom	Gyakori

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia hátfájás csonttörések** izomgörcsök	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	Gyakori

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Pneumonia (lásd 4.4 pont)

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

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

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

**Csonttörések

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

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

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Tünetek és jelek

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

Kezelés

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható gyógyszerek, adrenerg gyógyszerek kortikoszteroidokkal vagy más gyógyszerekkel kombinálva az antikolinergikumok kivételével. ATC kód: R03A K10.

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

Flutikazon-furoát

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

Vilanterol-trifenatát

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

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Asztma

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

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

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

A vizsgálat száma	HZA106829		HZA106827	
Az FF/VI* kezelés során alkalmazott dózisa (mikrogrammok)	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FF 184 naponta egyszer	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FP 500 naponta kétszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs FF 92 naponta egyszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs placebo naponta egyszer
Az adagolási intervallum végén mért FEV ₁ LOCF (last observation carried forward - hiánypótlás az utolsó megfigyelt értékkel) változása az alapértéktől				
Kezelési különbség	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml

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

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

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

92/22 mikrogramm csoportban a betegek 44%-ának állapota jól kontrollált volt ($ACQ7 \leq 0,75$) a vizsgálat végén, szemben a 92 mikrogramm FF csoport betegeinek 36%-ával ($p < 0,001$ 95% CI, 1,23; 1,82).

Szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett összehasonlító vizsgálatok

Egy 24 hetes vizsgálatban (HZA113091) nem kontrollált perzisztáló asztmás felnőtt és serdülőkorú betegek esetében mind a naponta egyszer, este alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatásereőség, mind pedig a naponta kétszer adott szalmeterol/FP 50/250 mikrogrammos hatásereőség javulást eredményezett a légzésfunkcióban az alapállapothoz képest. A 0-24 órás FEV_1 súlyozott átlagérték kezeléssel elért emelkedésének korrigált átlaga 341 ml (flutikazon-furoát/vilanterol), illetve 377 ml (szalmeterol/FP) volt, amely mindkét kezelés esetében a légzésfunkció általános javulását igazolta 24 órán át. A csoportok közötti -37 ml-es korrigált átlagos kezelési különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($p = 0,162$). Az adagolási intervallum végén mért FEV_1 mérésben résztvevő betegek a flutikazon-furoát/vilanterol-csoportban 281 ml-es LS változás átlagértéket értek el az alapértékhez képest, míg a szalmeterol/FP csoportban a változás 300 ml-es volt (a korrigált átlagérték -19 ml-es különbsége (95% CI: -0,073; 0,034) statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,485$).

Egy randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, 24 hetes vizsgálatot (201378) végeztek a naponta egyszer alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramm non-inferioritásának igazolására (-100 ml eltérést használva az adagolási intervallum végén mért FEV_{1-re}) a naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250 mikrogrammmal szemben olyan felnőtteknél és serdülőknél ($N = 1504$), akiknél az asztma egy 4 hetes, nyílt elrendezésű, naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250 mikrogramm kezelést követően jól kontrollált volt. A naponta egyszer alkalmazott FF/VI csoportba randomizált betegeknél a légzésfunkció a naponta kétszer szalmeterol/FP csoportba randomizált betegekéhez hasonló szinten maradt [a mélyponti FEV_1 érték különbsége +19 ml volt (95% CI: -11, 49)].

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

Flutikazon-furoát monoterápia

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (FFA112059) értékelte a naponta egyszer alkalmazott 92 mikrogramm FF ($n = 114$) és 250 mikrogramm FP ($n = 114$) versus placebo ($n = 115$) hatásereőségát perzisztáló asztmában szenvedő felnőtt és serdülőkorú gyermekeknél. Minden betegnek stabil ICS dózisokat kellett kapnia legalább 4 hétig az 1. vizit előtt (szűrővizsgálat) és a LABA-k alkalmazása tilos volt az 1. vizitet megelőző 4 héten belül. Az elsődleges hatásereőségai végpont az adagolási intervallum végén (bronchodilatátor és dózis alkalmazása előtt) mért FEV_1 érték alapértékhez képest bekövetkező változása volt a kezelési időszak végén. A statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányának változása volt az alapállapottól a 24 hetes kezelési időszak során. A 24 hetes időpontban az FF 146 ml-rel (95% CI 36, 257 ml, $p = 0,009$), míg az FP 145 ml-rel növelte az adagolási intervallum végén mért FEV_{1-et} (95% CI 33, 257 ml, $p = 0,011$) a placebohoz képest. Az FF 14,8%-kal (95% CI 6,9; 22,7; $p < 0,001$) és az FP 17,9%-kal (95% CI 10,0; 25,7; $p < 0,001$) egyaránt növelte a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányát a placebohoz képest.

Allergén-provokációs vizsgálat

A 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol bronchoprotektív hatását a belélegzett allergénre adott korai és késői asztmás válaszra egy ismételt dózisos, placebokontrollos, négy csoportos, keresztezett elrendezésű vizsgálat (HZA113126) értékelte enyhén asztmás betegeknél. A betegeket a naponta egyszer alkalmazott 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, 92 mikrogrammos FF, 22 mikrogrammos vilanterol, illetve placebocsoport valamelyikébe randomizálták 21 napra, amelyet 1 órával az utolsó adag alkalmazása után antigén-provokáció követett. Allergénként házi poratkát, macskakorpát és nyírfa pollent használtak. A válogatás alapjául az egyéni szűrővizsgálatok szolgáltak. A FEV_1 sorozatméréseket az allergén-provokáció előtti, fiziológiás sóoldat adása után mért értékekkel (alapértékek) hasonlították össze. Összességében a legnagyobb hatást a korai asztmás reakcióra a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol esetében észlelték az önmagában adott 92 mikrogrammos FF-al, illetve a 22 mikrogrammos vilanterollal szemben. Mind a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, mind a 92 mikrogrammos

FF gyakorlatilag teljesen meggátolta a késői asztmás választ az önmagában adott vilanterolhoz képest. A 22. napon végzett metakolin-provokáció értékelése alapján az FF és a vilanterol monoterápiával összehasonlítva a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol kombináció szignifikánsan nagyobb védelmet biztosított az allergén által kiváltott bronchiális hiperreaktivitással szemben.

Bronchoprotekció és HPA (hipotalamusz-hipofízis-mellékvese)-tengely hatékonysági vizsgálatok

Az FF bronchoprotektív és HPA-tengely hatásait összevetve a FP-al vagy a budesoniddal (BUD) egy dóziseszkalációs, ismételt dózissú, placebo kontrolllos, keresztezett vizsgálatban (203162) értékelték 54 felnőttél, akiknek kórtörténetében asztma szerepelt, amelyet légúti túlérzékenység jellemez és amelynél FEV₁ nagyobb vagy megegyezik az elvárt normálérték 65%-ával. A betegeket randomizálták egy vagy két kezelési periódusra, amelyek öt hétnapos dóziseszkalációs fázist tartalmaztak: FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramm/nap), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogramm/nap), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogramm/nap), vagy placebo. Minden egyes dóziseszkalációs fázis után értékelték a bronchoprotekciót az adenosin-5'-monofoszfát (AMP) provokációra adott légúti túlérzékenységi reakcióra alapozva (provokatív koncentráció, amely az FEV₁ 20% -os csökkenését okozta [AMP PC20]), valamint a plazma kortizol 24 órás súlyozott átlagát.

Az asztma jóváhagyott terápiás dózistartományai között az AMP PC20 (mg/ml) és a kortizol-szuppresszió (%) értékei a következők voltak: 81–116 mg/ml és 7–14% az FF (100–200 mikrogramm/nap) esetében, 20–76 mg/ml és 7%-50% az FP (200-2000 mikrogramm/nap) esetében, illetve 24-54 mg/ml és 13%-44% a BUD (400-1600 mikrogramm/nap) esetében.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A COPD klinikai fejlesztési program egy 12 hetes (HZC113107), két 6 hónapos (HZC112206, HZC112207), két egy éves (HCZ102970, HCZ102871), és egy 1 évnél hosszabb vizsgálatot (SUMMIT) foglalt magában. Ezek randomizált, kontrolllos vizsgálatok voltak olyan betegekkel, akiknél felállították a COPD klinikai diagnózisát. Ezekben a tanulmányokban vizsgálták a légzésfunkciót, a dyspnoét, valamint a közepesen súlyos és súlyos exacerbációkat.

Hat hónapos vizsgálatok

A HZC112206 és a HZC112207 olyan 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrolllos, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amely a kombináció hatását hasonlította össze az önmagában alkalmazott vilanterollal és FF-fel, valamint a placebóval. A HZC112206 a naponta egyszer alkalmazott 46/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 206] a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 206], a 92 mikrogrammos FF [n = 206], a 22 mikrogrammos vilanterol [n = 205] és a placebo [n = 207] hatásosságát hasonlította össze. A HZC112207 a naponta egyszer alkalmazott 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 204] és a 184/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [n = 205] hatásosságát értékelte az FF- 92 mikrogramm [n = 204], 184 mikrogramm [n = 203], a vilanterol 22 mikrogramm [n = 203] és a placebóval [n = 205]) szemben.

Minden betegnél a vizsgálatban való részvétel előfeltétele volt a szűrővizsgálat időpontjában a legalább 10 csomagév dohányzás; a szalbutamol alkalmazását követő FEV₁/FVC $\leq$ 0,70 arány; a szalbutamol adását követő $\leq$ 70% FEV₁ elvárt normálérték, valamint a Modified Medical Research Council (mMRC) $\geq$ 2 dyspnoe pontszám (0-4 közötti skálán). A szűrővizsgálat során a bronchodilatátor alkalmazása előtti átlagos FEV₁ a HZC112206 vizsgálatban az elvárt normaérték 42,6%-a, az átlagos reverzibilitás 15,9%, míg a HZC112207 vizsgálatban a bronchodilatátor alkalmazása előtti átlagos FEV₁ az elvárt normaérték 43,6%-a, az átlagos reverzibilitás pedig 12,0% volt. A kiegészítő elsődleges végpontok közé mindkét vizsgálatban a FEV₁ érték súlyozott átlagértéke tartozott a dózis alkalmazását követő 0-4 óra között a 168. napon, valamint az adagolási intervallum végén, a dózis alkalmazása előtt mért FEV₁ a 169. napon.

A két vizsgálat egy integrált analízisében a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatásereősége klinikailag számottevő javulást idézett elő a légzésfunkcióban. A 169. napon a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatásereősége 129 ml-rel (95% CI: 91, 167 ml, p < 0,001), míg a vilanterol 83 ml-rel (95% CI: 46, 121 ml, p < 0,001) növelte az adagolási intervallum végén mért FEV₁ átlagértékét a placebóhoz

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

12 hónapos vizsgálatok

A HZC102970 és a HZC102871 vizsgálatok 52 hetes, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatok voltak, amelyek a flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos, 92/22 mikrogrammos és 46/22 mikrogrammos hatáserősségének hatását hasonlították össze a 22 mikrogrammos vilanterollal (mindegyik készítményt naponta egyszer alkalmazva) COPD-s betegek éves közepesen súlyos/súlyos exacerbációs rátájára. Ezen betegek jellemzői közé tartozott a legalább 10 csomagév dohányzás, a szalbutamol alkalmazását követő FEV₁/FVC ≤ 0,70 arány, a szalbutamol adását követő ≤ 70% FEV₁ elvárt normál érték és az 1 vagy több olyan COPD-s exacerbáció az 1. vizit előtti 12 hónapban, amely antibiotikum- és/vagy per os kortikoszteroid-kezelést, vagy hospitalizációt igényelt. Elsődleges végpontként a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk éves rátája szolgált. A közepesen súlyos/súlyos exacerbációk definíció szerint olyan romló tüneteket jelentettek, amelyek per os kortikoszteroid és/vagy antibiotikum kezelést, illetve hospitalizációt igényeltek. Mindkét vizsgálatnak volt egy 4 hetes bevezető időszaka, amelynek során minden beteg nyílt elrendezésben naponta kétszer kapott szalmeterol/FP 50/250 mikrogrammot a COPD farmakoterápiájának standardizálására és a betegség stabilizálására a vak elrendezésű, 52 hetes vizsgálatba való randomizáció előtt. A bevezető időszak kezdete előtt a betegek abbahagyták a korábbi COPD gyógyszereik használatát, kivéve a rövid hatástartamú bronchodilatátorokat. A hosszú hatástartamú bronchodilatátorok (béta₂-agonisták és antikolinerg szerek), ipratropium/szalbutamol kombinációs termékek, per os béta₂-agonisták és teofillin készítmények egyidejű alkalmazása nem volt megengedett a kezelési időszakban. A per os kortikoszteroidok és antibiotikumok alkalmazása specifikus irányelvek alkalmazásával lehetséges volt a COPD exacerbációk akut kezelésére. A betegek a vizsgálatok során szükség szerint használtak szalbutamolt.

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

2 táblázat: 12 hónapos kezelést követő exacerbációs ráták analízise

Végpont	HZC102970		HZC102871		A HZC102970 és a HZC102871 integrált értékelése	
	Vilanterol (n = 409)	Flutikazon- furoát/ vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 409)	Flutikazon- furoát/ vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 818)	Flutikazon- furoát/ vilanterol 92/22 (n = 806)
Közepesen súlyos és súlyos exacerbációk						
Korrigált átlagos éves ráta	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Arány vs VI 95% CI p-érték % csökkenés (95% CI)		0,79 (0,64;0,97) 0,024 21 (3; 36)		0,66 (0,54; 0,81) < 0,001 34 (19; 46)		0,73 (0,63; 0,84) < 0,001 27 (16; 37)
Abszolút különbség a szám/év értékekben vs. VI 95% CI		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Az első exacerbációig terjedő időtartam: Relatív hazard (95% CI) kockázat csökkenés % p-érték		0,80 (0,66; 0,99) 20 0,036		0,72 (0,59; 0,89) 28 0,002		0,76 (0,66; 0,88) 24 p< 0,001

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

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

Egy évnél hosszabb időtartamú vizsgálatok

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

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

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

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

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

A szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett vizsgálatok

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

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

Gyermekek és serdülők

Asztma

A naponta egyszer alkalmazott flutikazon-furoát (FF)/vilanterol (VI) hatásosságát és biztonságosságát 5-11 éves, asztmás gyermekek kezelésében, a naponta egyszer alkalmazott FF-kezeléssel összehasonlítva, egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 24 hetes klinikai vizsgálatban és egy 1 hetes utánkövetési

időszakban (HZA107116) értékelték 673 kontrollálatlan asztmában szenvedő inhalációs kortikoszteroiddal kezelt beteg bevonásával.

Minden beteg stabil asztma elleni kezelésben részesült [inhalációs rövid hatású béta-agonista vagy rövid hatású muszkarin-antagonista plusz inhalációs kortikoszteroid (ICS)] legalább 4 hétig az 1. vizit előtt. A betegeknek a meglévő asztma elleni kezelésük mellett is voltak tüneteik (azaz betegségük továbbra sem volt kontrollált).

Az alanyokat 46/22 mikrogramm flutikazon-furoáttal/vilanterollal (337 beteg) vagy 46 mikrogramm flutikazon-furoáttal (336 beteg) kezelték. Két betegnél – mindkét karban egy-egy betegnél – a hatásosság nem volt értékelhető.

Az elsődleges végpont az adag alkalmazása előtti (vagyis mélyponti) reggeli kilégzési csúcsáramlás (PEF) kiindulástól számított változásának az átlaga volt, a kezelési időszak 1. hetétől a 12. hétig, amit naponta rögzítettek az elektronikus betegnaplóba (a különbség az FF/VI-kombináció és az FF között). Az 5–11 éves betegpopulációban statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont volt a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszak százalékos arányának változása az alapállapottól a kezelési időszak 1. hetétől a 12. hétig. Nem volt különbség a hatásosságban az FF/VI 46/22 mikrogramm és az FF 46 mikrogramm között (3. táblázat). Ezen vizsgálat során nem azonosítottak új biztonságossági aggályt.

A HZA107116 vizsgálat befejezése után két vizsgálóhelyen, összesen 4 randomizált beteg bevonásával (FF/VI 46/22 mikrogramm n=1, FF 46 mikrogramm n=3) a vizsgálattal kapcsolatos problémát észleltek. Ennek az elemzésnek az eredményei (3. táblázat) egy post-hoc kiegészítő elemzésből származnak (amelyből kizárták ezt a 4 beteget) és összhangban vannak az előre meghatározott elemzés eredményeivel.

3. táblázat: Az elsődleges végpont és a statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont eredményei (post-hoc kiegészítő elemzés).

1. héttől 12. hétig	Flutikazon-furoát / Vilanterol* n=335	Flutikazon-furoát* n=332
Elsődleges végpont		
A délelőtti kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól (l/perc)		
LS változás átlagérték (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Kezelési különbség (FF/VI vs FF) (95%-os CI), p-érték	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont		
A rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszak százalékos arányának változása az alapállapottól		
LS változás átlagérték (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Kezelési különbség (FF/VI vs FF) (95%-os CI), p-érték	1,3 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*A betegek naponta egyszer 46/22 mikrogramm FF/VI-t vagy naponta egyszer 46 mikrogramm FF-t kaptak
LS = legkisebb négyzetek, SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum, n = az elemzésbe bevontak száma (Teljes ITT: 337 az FF/VI esetében és 336 az FF esetében)

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A flutikazon-furoát és a vilanterol abszolút biohasznosulása flutikazon-furoát/vilanterol kombináció formájában történő inhalációs alkalmazás esetén 15,2%, illetve 27,3% a megadott sorrendben. Mind a flutikazon-furoát, mind pedig a vilanterol per os biohasznosulása alacsony volt (átlagban 1,26% és < 2% a

megadott sorrendben). Tekintettel erre az alacsony szisztémás expozícióra, a flutikazon-furoát és a vilanterol szisztémás expozíciója az inhalációt követően elsősorban a tüdőbe jutó belélegzett rész abszorpciójából származik.

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

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

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

Gyermekek és serdülők

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

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát 5–11 év közötti gyermekeknél vizsgálták, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás (lásd 4.2 pont). A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Nem volt bizonyíték az életkor flutikazon-furoát farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról COPD-s betegeknél, de a vilanterol AUC₍₀₋₂₄₎ értéke emelkedett (37%) a megfigyelt 41-84 éves életkortartományban. Egy idős (84 éves), alacsony testtömegű (35 kg) betegnél a vilanterol AUC₍₀₋₂₄₎ előrejelzett értéke 35%-kal magasabb,

mint a populációra vonatkozó becslés (60 éves, 70 ttkg-os COPD-s beteg), míg a $C_{\max}$ változatlan. Nem valószínű, hogy ezeknek a különbségeknek klinikai jelentőségük lenne.

Asztmás és COPD-s idős betegeknél nincs dózismódosításra vonatkozó ajánlások.

Vesekárosodás

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

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

A hemodialízis hatásait nem vizsgálták.

Májkárosodás

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

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

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

Egyéb különleges betegcsoportok

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

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

Nem, testtömeg és BMI

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

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Genotoxicitás és karcinogenitás

Flutikazon-furoát

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

Vilanterol-trifenatát

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

A más béta₂-agonistákon megfigyeltekkel összhangban a vilanterol-trifenatát élethosszig tartó inhalációs vizsgálataiban nőstény patkányokon és egereken proliferatív hatásokat okozott a reproduktív szervrendszerben és a patkányok agyalapi mirigyében. Patkányokon és egereken a maximális ajánlott humán dózist az AUC alapján 1.2, illetve 30-szoros mértékben meghaladó expozíció esetén nem figyeltek meg emelkedést a daganatok incidenciájában.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Flutikazon-furoát

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

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

Vilanterol-trifenatát

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Felhasználhatósági időtartam a tálca felnyitását követően: 6 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

Az inhalátor két 14 vagy 30 adagos, alumíniumfóliával laminált buborékfólia csíkot tartalmaz (14 vagy 30 napnyi adag).

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relvar Ellipta 184 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

Ismert hatású segédanyag

Kb. 25 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) kifújt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Asztma

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Asztma

Az asztmás betegeknél a betegségük súlyosságának megfelelő adag flutikazon-furoát (FF) tartalmú Relvar Ellipta hatáserevéget kell alkalmazni. A gyógyszerrel rendelő orvosnak tudnia kell, hogy asztmás betegeknél a naponta egyszer alkalmazott 100 mikrogramm flutikazon-furoát (FF) hozzávetőleg a naponta kétszer alkalmazott 250 mikrogramm flutikazon-propionáttal (FP) egyenértékű, míg a naponta egyszer alkalmazott 200 mikrogramm FF hozzávetőleg a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP-tal egyenértékű.

Felnőttek, valamint 12 éves és idősebb serdülők

A Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserevéget egy adagjának napi egyszeri belégzését kell mérlegelni kezdőadagként olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik alacsony vagy közepes dózisu inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatásstartamú béta₂-agonista kombinációs kezelést igényelnek. Ha az asztma nem kontrollálható megfelelően a Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserevégetével, a dózis 184/22 mikrogrammra növelhető, amely az asztma kontrolljának további javulását eredményezheti.

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

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

A betegek általában a légzésfunkció javulását tapasztalják a Relvar Ellipta belégzését követő 15 percen belül. Azonban tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy rendszeres napi szükséges az asztma tüneteinek kontrollálásához, és a gyógyszer tünetmentesség esetén is alkalmazni kell.

Ha két adag alkalmazása közötti időszakban tünetek lépnek fel, akkor azonnali tünetenyhítésre inhalációs, rövid hatású béta₂-agonistát kell alkalmazni.

A legnagyobb ajánlott napi adag a Relvar Ellipta 184/22 mikrogrammos kiszерelése naponta egyszer.

12 évesnél fiatalabb gyermekek

A Relvar Ellipta biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében asztma javallatban nem igazolták.

A Relvar Ellipta 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65. életévüket betöltött betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok a szisztémás flutikazon-furoát expozíció (mind a C_{max}, mind az AUC) emelkedését mutatták (lásd 5.2 pont). Óvatosság szükséges a májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás során, akiknél magasabb a kortikoszteroidokkal kapcsolatos szisztémás mellékhatások kockázata.

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

Az alkalmazás módja

A Relvar Ellipta csak szájon át történő inhalációra szolgál.

A gyógyszert minden nap a nap azonos időszakában kell alkalmazni.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Használati útmutató

1. Olvassa el ezt az útmutatót a gyógyszer alkalmazása előtt

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

Adagszámláló

Mutatja, hogy mennyi gyógyszeradag maradt az inhalátorban.

Az inhalátor első használata előtt pontosan 30 adagot mutat.

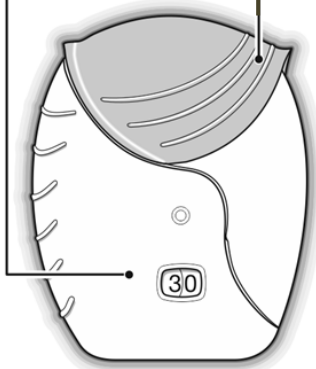
Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, a számláló 1-gyel kevesebbet mutat.

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

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

Fedél

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, előkészíti a

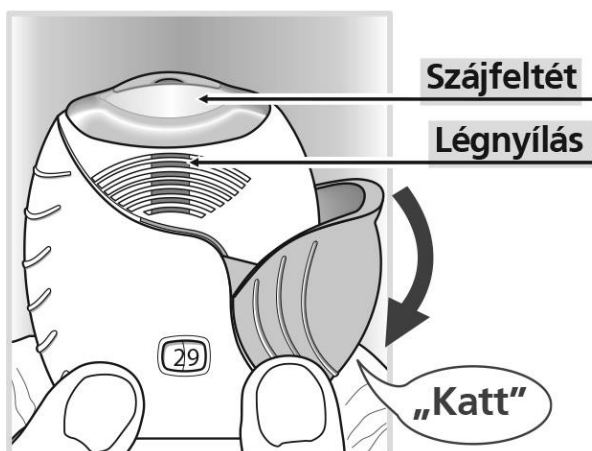


2. Az adag előkészítése

Nyissa fel a fedelet, ha készen áll az adag belégzésére. Az inhalátort nem szabad felrázni.

Húzza lefelé a fedelet addig, amíg egy kattanást nem hall. A gyógyszer most készen áll a belélegzésre.

Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéséként. Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor a kattanás hallatszik, az inhalátor nem fog adagot kibocsátani. A készüléket vissza kell vinni a gyógyszerészhez, és tanácsot kell kérni tőle.



3. Hogyan kell belélegezni a gyógyszert

Az inhalátort tartsa a szájától távolabb, és fújja ki a levegőt amennyire ezt megerőltetés nélkül tudja, de ne lélegezze vissza az inhalátorba.

A szájfeltétet az ajkak közé kell helyezni, majd az ajkakat szorosan össze kell zárni körülötte.

A légnyílást használat közben nem szabad az ujjakkal elzárni.

- Lélegezzen be egy hosszú, egyenes, mély lélegzetvétellel. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).
- Vegye ki az inhalátort a szájából.
- Lassan és finoman fújja ki a levegőt.



**Az adag belégzéséhez
illessze ajkait a szájfeltét
előformázott részére.**

**Ne zárja el ujjával a
légnyílást.**

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

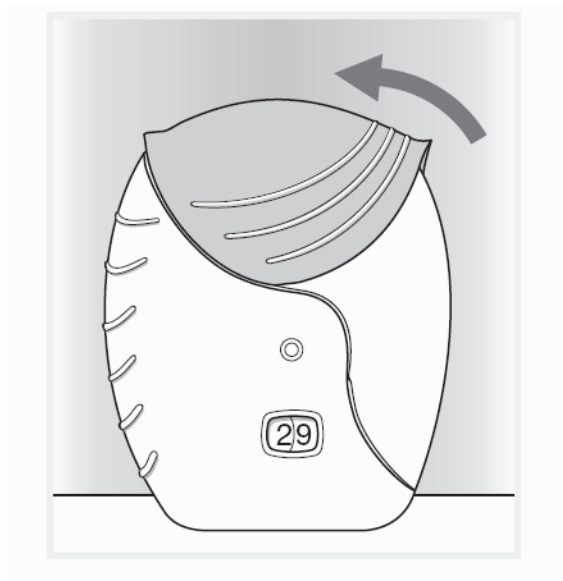
Az inhalátor szájfeltétjét a fedél lezárása előtt megtisztíthatja egy száraz textiliával.

4. Csukja be az inhalátort és öblítse ki a száját

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

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

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



4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegség súlyosbodása

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

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

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

Paradox bronchospasmus

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

Cardiovascularis hatások

Cardiovascularis hatások, pl. szívritmuszavarok (pl. supraventricularis tachycardia és extrasystole) észlelhetők a szimpatomimetikus gyógyszereknél, köztük a Relvar Ellipta-nál. Egy közepesen súlyos COPD-ben szenvedő, olyan betegekkel végzett placebokontrollos vizsgálatban, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan a cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek, a flutikazon-furoátot/vilanterolt kapó betegeknél nem észlelték a cardiovascularis események

kockázatának placebót kapókhoz viszonyított emelkedését. Azonban a flutikazon-furoát/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni súlyos cardiovascularis betegségben, vagy szívritmuszavarok esetén, thyreotoxicosisban, kezeletlen hypokalaemiában szenvedő betegeknél és azoknál, akik hajlamosak az alacsony szérumszintre.

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

A szisztémás kortikoszteroidok hatásai

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

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

Látászavar

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

Hyperglykaemia

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

Pneumonia COPD-s betegeknél

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

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

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

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

Pneumonia asztmás betegeknél

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

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

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítményt nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Béta-blokkolókkal való kölsönhatások

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

CYP3A4-inhibitorokkal való kölsönhatás

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

Óvatosság tanácsos az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ketokonazol-, ritonavir-, kobicisztát-tartalmú készítmények) egyidejű alkalmazása során, mert fennáll mind a flutikazon, mind a vilanterol emelkedett szisztémás expozíciójának veszélye. Az egyidejű alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a kezelés előnye jelentősebb, mint a szisztémás kortikoszteroid nemkívánatos hatásai miatt fennálló emelkedett kockázat. Ilyen esetben a betegeknél monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroidok nemkívánatos hatásait. Egy ismételt dózisos CYP3A4 gyógyszerinterakciós vizsgálatot végeztek flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval (184/22 mikrogrammos hatásereősséggel) és az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazzal (400 mg) egészséges személyek bevonásával. Az egyidejű alkalmazás a flutikazon-furoát átlagos AUC₍₀₋₂₄₎-et 36%-kal, míg a C_{max}-ot 33%-kal fokozta. A flutikazon-furoát expozíció emelkedése a 0-24 órás szérumszint 27%-os csökkenésével járt együtt. Az egyidejű alkalmazás a vilanterol AUC₍₀₋₁₎ átlagértékét 65%-kal, míg C_{max} átlagértékét 22%-kal növelte. A vilanterol expozíció emelkedése nem mutatott összefüggést a béta₂-agonistákkal kapcsolatos mellékhatásokkal - a pulzusszám, a szérumszint, illetve a QTcF-intervallum.

P-glikoproteinnel való kölsönhatás

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

Szimptomimetikus gyógyszerek

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	pneumonia* felső légúti fertőzések	Gyakori

	bronchitis influenza száj- és torok-candidiasis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenységi reakciók, beleértve anafilaxiát, angiooedemát, bőrkiütést és csalánkiütést is.	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hyperglycaemia	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	szorongás	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás tremor	Nagyon gyakori Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	homályos látás (lásd 4.4 pont)	Nem gyakori
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	extrasystolék palpitációk tachycardia	Nem gyakori Ritka Ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nasopharyngitis oropharyngealis fájdalom sinusitis pharyngitis rhinitis köhögés rekedtség paradox bronchospasmus	Nagyon gyakori Gyakori Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia hátfájás csonttörések** izomgörcsök	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	Gyakori

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Pneumonia (lásd 4.4 pont)

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

Egy placebokontrollos vizsgálatban (SUMMIT) közepesen súlyos COPD-ben (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV₁ átlagérték = 60%, standard deviáció (SD) = 6%) szenvedő olyan betegekkel, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek, az FF/VI, az FF, a VI, illetve a placebocsoportban a pneumonia előfordulási gyakorisága sorrendben az alábbi volt: nem kívánatos események (6%, 5%, 4%,

5%); súlyos nemkívánatos események (3%, 4%, 3%, 3%); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); az expozícióval korrigált ráták (1000 kezelési évre) az alábbiak voltak: nemkívánatos események (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); súlyos nemkívánatos események (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

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

**Csonttörések

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

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

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Tünetek és jelek

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

Kezelés

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható gyógyszerek, adrenerg gyógyszerek kortikoszteroidokkal vagy más gyógyszerekkel kombinálva az antikolinergikumok kivételével. ATC kód: R03AK10.

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

Flutikazon-furoát

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

Vilanterol-trifenatát

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Asztma

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

184 mikrogrammos FF dózis (n = 194) hatásosságát értékelte naponta egyszeri alkalmazással, a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP-val (n = 195) összehasonlítva.

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

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

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

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

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

Szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett összehasonlító vizsgálatok

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

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

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

Flutikazon-furoát monoterápia

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (FFA112059) értékelte a naponta egyszer alkalmazott 92 mikrogramm FF (n = 114) és 250 mikrogramm FP (n = 114) versus placebo (n = 115)

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

Allergén-provokációs vizsgálat

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

Bronchoprotekció és HPA (hipotalamusz-hipofízis-mellékvese)-tengely hatékonysági vizsgálatok

Az FF bronchoprotektív és HPA-tengely hatásait összevetve a FP-al vagy a budezoniddal (BUD) egy dóziseszkalációs, ismételt dózisé, placebo kontrollos, keresztezett vizsgálatban (203162) értékelték 54 felnőttél, akiknek kórtörténetében asztma szerepelt, amelyet légúti túlérzékenység jellemez és amelynek az FEV₁ nagyobb vagy megegyezik az elvárt normálérték 65%-ával. A betegeket randomizálták egy vagy két kezelési periódusra, amelyek öt hétnapos dóziseszkalációs fázist tartalmaztak: FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramm/nap), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogramm/nap), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogramm/nap), vagy placebo. Minden egyes dóziseszkalációs fázis után értékelték a bronchoprotekciót az adenosin-5'-monofoszfát (AMP) provokációra adott légúti túlérzékenységi reakcióra alapozva (provokatív koncentráció, amely az FEV₁ 20% -os csökkenését okozta [AMP PC20]), valamint a plazma kortizol 24 órás súlyozott átlagát.

Az asztma jóváhagyott terápiás dózistartományai között az AMP PC20 (mg/ml) és a kortizol-szuppresszió (%) értékei a következők voltak: 81–116 mg/ml és 7–14% az FF (100–200 mikrogramm/nap) esetében, 20–76 mg/ml és 7%–50% az FP (200–2000 mikrogramm/nap) esetében, illetve 24–54 mg/ml és 13%–44% a BUD esetében (400–1600 mikrogramm/nap).

Gyermekek és serdülők

Asztma

A naponta egyszer alkalmazott flutikazon-furoát (FF)/vilanterol (VI) hatásosságát és biztonságosságát 5-11 éves, asztmás gyermekek kezelésében, a naponta egyszer alkalmazott FF-kezeléssel összehasonlítva, egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, 24 hetes klinikai vizsgálatban és egy 1 hetes utánkövetési időszakban (HZA107116) értékelték 673 kontrollálatlan asztmában szenvedő inhalációs kortikoszteroiddal kezelt beteg bevonásával.

Minden beteg stabil asztma elleni kezelésben részesült [inhalációs rövid hatású béta-agonista vagy rövid hatású muszkarin-antagonista plusz inhalációs kortikoszteroid (ICS)] legalább 4 hétig az 1. vizit előtt. A betegeknek a meglévő asztma elleni kezelésük mellett is voltak tüneteik (azaz betegségük továbbra sem volt kontrollált).

Az alanyokat 46/22 mikrogramm flutikazon-furoáttal/vilanterollal (337 beteg) vagy 46 mikrogramm flutikazon-furoáttal (336 beteg) kezelték. Két betegnél – mindkét karban egy-egy betegnél – a hatásosság nem volt értékelhető.

Az elsődleges végpont az adag alkalmazása előtti (vagyis mélyponti) reggeli kilégzési csúcsáramlás (PEF) kiindulástól számított változásának az átlaga volt, a kezelési időszak 1. hetétől a 12. hétig, amit naponta rögzítettek az elektronikus betegnaplóba (a különbség az FF/VI-kombináció és az FF között). Az 5–11 éves betegpopulációban statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont volt a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszak százalékos arányának változása az alapállapottól a kezelési időszak 1. hetétől a 12. hétig. Nem volt különbség a hatásosságban az FF/VI 46/22 mikrogramm és az FF 46 mikrogramm között (2. táblázat). Ezen vizsgálat során nem azonosítottak új biztonságossági aggályt.

A HZA107116 vizsgálat befejezése után két vizsgálóhelyen, összesen 4 randomizált beteg bevonásával (FF/VI 46/22 mikrogramm n=1, FF 46 mikrogramm n=3) a vizsgálattal kapcsolatos problémát észleltek. Ennek az elemzésnek az eredményei (3. táblázat) egy post-hoc kiegészítő elemzésből származnak (amelyből kizárták ezt a 4 beteget), és összhangban vannak az előre meghatározott elemzéssel.

2. táblázat: Az elsődleges végpont és a statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont eredményei (post-hoc kiegészítő elemzés).

1. héttől 12. hétig	Flutikazon-furoát / Vilanterol* n=335	Flutikazon-furoát* n=332
Elsődleges végpont		
A délelőtti kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól (l/perc)		
LS változás átlagérték (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Kezelési különbség (FF/VI vs FF) (95%-os CI), p-érték	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont		
A rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszak százalékos arányának változása az alapállapottól		
LS változás átlagérték (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Kezelési különbség (FF/VI vs FF) (95%-os CI), p-érték	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*A betegek naponta egyszer 46/22 mikrogramm FF/VI-t vagy naponta egyszer 46 mikrogramm FF-t kaptak
LS = legkisebb négyzetek, SE = standard hiba, CI = konfidenciaintervallum, n = az elemzésbe bevontak száma (Teljes ITT: 337 az FF/VI esetében és 336 az FF esetében)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

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

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

Gyermekek és serdülők

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

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát 5–11 év közötti gyermekeknél vizsgálták, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás (lásd 4.2 pont). A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Asztmás és COPD-s idős betegeknél nincs dózismódosításra vonatkozó ajánlások.

Vesekárosodás

A flutikazon-furoát/vilanterol egy klinikai farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance < 30 ml/perc) az egészséges személyekkel összehasonlítva nem vezetett jelentősen

magasabb flutikazon-furoát vagy vilanterol expozícióhoz, illetve kifejezettebb szisztémás kortikoszteroid vagy béta₂-agonista hatásokhoz.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

A hemodialízis hatásait nem vizsgálták.

Májkárosodás

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

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

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

Egyéb különleges betegcsoportok

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

Nem, testtömeg és BMI

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

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Genotoxicitás és karcinogenitás

Flutikazon-furoát

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

Vilanterol-trifenatát

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

A más béta₂-agonistákon megfigyeltekkel összhangban a vilanterol-trifenatát élethosszig tartó inhalációs vizsgálataiban nőstény patkányokon és egereken proliferatív hatásokat okozott a reproduktív szervrendszerben és a patkányok agyalapi mirigyében. Patkányokon és egereken a maximális ajánlott humán dózist az AUC alapján 1,2, illetve 30-szoros mértékben meghaladó expozíció esetén nem figyeltek meg emelkedést a daganatok incidenciájában.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Flutikazon-furoát

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

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

Vilanterol-trifenatát

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Felhasználhatósági időtartam a tálca felnyitását követően: 6 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

Az inhalátor két - 14 vagy 30 adagos, alumíniumfóliával laminált buborékfólia csíkot tartalmaz (14 vagy 30 napnyi adag).

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉSKÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (EGYSZERES CSOMAGOLÁS)

92/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.

14 adag

30 adag

1 db 14 adagos inhalátor

1 db 30 adagos inhalátor

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

NAPONTA EGYSZER

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazásra.

Ne rázza fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írország

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

relvar ellipta 92:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS (BLUE BOXSZAL - GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)

92/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.
Gyűjtőcsomagolás: 90 adagos (3 x 30 adagos) csomagolás

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

NAPONTA EGYSZER

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írország

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/886/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

relvar ellipta 92:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (EGYSZERES CSOMAGOLÁS)

184/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.
14 adag
30 adag
1 db 14 adagos inhalátor
1 db 30 adagos inhalátor

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

NAPONTA EGYSZER
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írország

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

relvar ellipta 184:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS (BLUE BOXSZAL – GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)

184/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.
Gyűjtőcsomagolás: 90 adagos (3 x 30 adagos) csomagolás

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

NAPONTA EGYSZER
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írország

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/886/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

relvar ellipta 184:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)

92/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

NAPONTA EGYSZER
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írország

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/886/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

relvar ellipta 92:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL – CSAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)

184/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

NAPONTA EGYSZER
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/886/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

relvar ellipta 184:22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA CÍMKESZÖVEGE

92/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relvar Ellipta 92/22 mikrogramm inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GSK Logo

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

14 adag

30 adag

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TÁLCA CÍMKESZÖVEGE

184/22 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relvar Ellipta 184/22 mikrogramm inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GSK logo

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

14 adag

30 adag

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INHALÁTOR CÍMKESZÖVEGE

92/22 mikrogramm

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

Relvar Ellipta 92/22 mikrogramm inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

Inhalációs alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

Megsemmisítés dátuma:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

14 adag

30 adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INHALÁTOR CÍMKESZÖVEGE

184/22 mikrogramm

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

Relvar Ellipta 184/22 mikrogramm inhalációs por

flutikazon-furoát/vilanterol

Inhalációs alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

Megsemmisítés dátuma:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

14 adag

30 adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

flutikazon-furoát/vilanterol

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

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

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

A 184/22 mikrogrammos hatáserősség nincs jóváhagyva a COPD kezelésére.

A Relvar Ellipta-t napi rendszerességgel kell alkalmazni és nem csak akkor, amikor Önnél légzési panaszok vagy az asztma, illetve a COPD egyéb tünetei jelentkeznek. Nem alkalmazható rohamszerűen jelentkező légszomj vagy sípoló légzés enyhítésére. Ha Önnél ilyenfajta roham lép fel, Önnek gyors hatású inhalátort (pl. szalbutamolt) kell alkalmaznia. Amennyiben nem áll rendelkezésére gyors hatású inhalátor, forduljon kezelőorvosához.

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

A vilanterol a hosszú hatástartamú hörgőtágítóknak (bronhodilatátoroknak) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A tüdőben ellazítja a kis légutak izmait. Ezáltal segít a légutak megnyitásában, és

megkönnyíti a levegő be- és kijutását a tüdőben. Rendszeres használata esetén elősegíti a kis légutak nyitva maradását.

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

Az **asztma** súlyos, hosszan tartó tüdőbetegség, amelyben a kis légutak izomzata összehúzódik (*bronhokonstriktió*), megduzzad és irritáció (*gyulladás*) lép fel. A tünetek (amelyek közé a légszomj, a nehézlégzés, a mellkasi szorító érzés és a köhögés tartozik) kialakulnak, majd elmúlnak. Kimutatták, hogy a Relvar Ellipta csökkenti az asztma fellángolásait és mérsékli az asztmás tüneteket.

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

2. Tudnivalók a Relvar Ellipta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Relvar Ellipta-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Relvar Ellipta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Önnek **májbetegsége** van, mivel Önnél nagyobb a valószínűsége a mellékhatások kialakulásának. Amennyiben Ön közepesen súlyos, illetve súlyos májbetegségben szenved, kezelőorvosa a Relvar Ellipta alacsonyabb hatáserejűségére (naponta egyszer 92/22 mikrogramm) korlátozza az adagját.
- ha **szívpanaszai** vannak vagy **magas a vérnyomása**.
- ha **tüdőtuberkulózis** (tbc-je) vagy bármilyen régebb óta fennálló, illetve kezeletlen fertőzése van.
- ha kezelőorvosa valaha említette Önnek, hogy **cukorbeteg**, vagy **magas vércukorszintje** van.
- ha **pajzsmirigy problémái** vannak.
- ha **alacsony a káliumszint** az Ön vérében.
- ha **homályos látás** vagy egyéb látászavar jelentkezik.

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

A Relvar Ellipta alkalmazásának időszakában:

Azonnal jelentkező légzési nehézségek

Ha Relvar Ellipta inhalátor használata után azonnal mellkasi szorítást, köhögést, sípoló légzést vagy légszomjat tapasztal:

hagyja abba a gyógyszer használatát, és azonnal forduljon orvoshoz, mert Önnél **hörgőgörcs** (paradox bronhospasmus) léphetett fel, ami egy súlyos állapot.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **homályos látást** vagy egyéb látászavart tapasztal.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **fokozott szomjúságérzést**, gyakori vizeletürítést, vagy megmagyarázhatatlan fáradtságot tapasztal (a magas vércukorszint jelei).

Tüdőfertőzés

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

Gyermekek és serdülők

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél asztma kezelésére, illetve bármely életkorú gyermekeknél és serdülőknél COPD kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Relvar Ellipta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ha nem bizonyos abban, hogy mit tartalmaz a gyógyszere, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

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

Közéjük tartoznak az alábbiak:

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

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

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha Ön terhes, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy alkalmazhatja.

Nem ismert, hogy ennek a gyógyszernek összetevői átjutnak-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt alkalmazni kezdené a Relvar Ellipta-t. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha Ön szoptat, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy alkalmazhatja.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Relvar Ellipta laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Relvar Ellipta-t?

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

Asztma

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

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

COPD

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

A Relvar Ellipta nagyobb hatáserőssége (184 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol) nem alkalmas a COPD kezelésére.

A Relvar Ellipta szájon át történő inhalációra szolgál.

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

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

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

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

Hogyan kell alkalmazni a Relvar Ellipta-t

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

A Relvar Ellipta szájon át történő inhalációra szolgál. A Relvar Ellipta-t nem kell használatra előkészítenie semmilyen speciális módon, még az első alkalmazás esetén sem.

Ha nem javulnak a tünetei

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

a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Relvar Ellipta-t alkalmazott

Ha Ön véletlenül nagyobb adag Relvar Ellipta-t alkalmazott, mint amennyit kezelőorvosa előírt, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha lehet, mutassa meg nekik az inhalátort, a csomagolást vagy ezt a betegájékoztatót. Észlelheti, hogy szíve a szokásosnál gyorsabban dobog, gyengének érezheti magát vagy fejfájása lehet.

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

Ha elfelejtette alkalmazni a Relvar Ellipta-t

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

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

Ne hagyja abba a Relvar Ellipta alkalmazását orvosi tanács nélkül

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Allergiás reakciók

Az allergiás reakciók ritkák (1000 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek).

Ha a Relvar Ellipta alkalmazását követően a következő tünetek bármelyike fellép Önnél, **hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**

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

Azonnal jelentkező légzési nehézségek

A Relvar Ellipta alkalmazását követő, azonnal kialakuló légzési nehézségek előfordulása ritka.

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

Pneumónia (a tüdő fertőzése) (gyakori mellékhatás, amely 10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

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

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

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások

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

- fejfájás;
- nátha.

Gyakori mellékhatások

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

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

Nem gyakori mellékhatások

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

- rendszertelen szívverés;
- homályos látás;
- megnövekedett vércukorszint (*hiperglikémia*).

Ritka mellékhatások

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

- gyorsabb szívverés (*tahikardia*);
- szívdobogásérzés (*palpitáció*);
- remegés (*tremor*);
- szorongás.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Relvar Ellipta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a tálcán és az inhalátoron feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az inhalátort a lezárt tálcában, és csak közvetlenül az első alkalmazás előtt vegye ki belőle. Amennyiben felnyitja a tálcát, az inhalátor legfeljebb 6 héten át használható a tálcá felnyitásának időpontjától kezdve. Írja fel az inhalátor megsemmisítésének dátumát a címkére, az erre a célra biztosított helyre. A dátumot azonnal fel kell írni, amint az inhalátort eltávolította a tálcából.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Relvar Ellipta?

- A készítmény hatóanyagai a flutikazon-furoát és a vilanterol.
- 92/22 mikrogramm dózis: 92 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifújót adagonként (szájfeltétből kiáramló adagonként).
- 184/22 mikrogramm dózis: 184 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifújót adagonként (szájfeltétből kiáramló adagonként).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „A Relvar Ellipta laktózt tartalmaz”) és magnézium-sztearát.

Milyen a Relvar Ellipta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Relvar Ellipta adagolt inhalációs por.

Az Ellipta inhalátor világosszürke színű, sárga szájfeltétfedővel és adagszámlálóval. A gyógyszer egy lehúzzható fedéllel ellátott laminált fóliatálcába van csomagolva. A tálcá egy nedvszívó tasakot tartalmaz a

nedvességtartalom csökkentésére a csomagolásban. Ha már felnyitotta a tálca fedelét, dobja el a nedvszívó tasakot – ne egye meg és ne lélegezze be. Az inhalátort a csomagolás felnyitása után már nem kell a laminált fóliatálcában tárolni.

A Relvar Ellipta 1 db 14 vagy 30 adagos (14 vagy 30 napnyi adag) inhalátort, vagy 90 adagot (3 db 30 adagos inhalátor) (90 napnyi adag) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +371 67103210

Latvija

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

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
FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

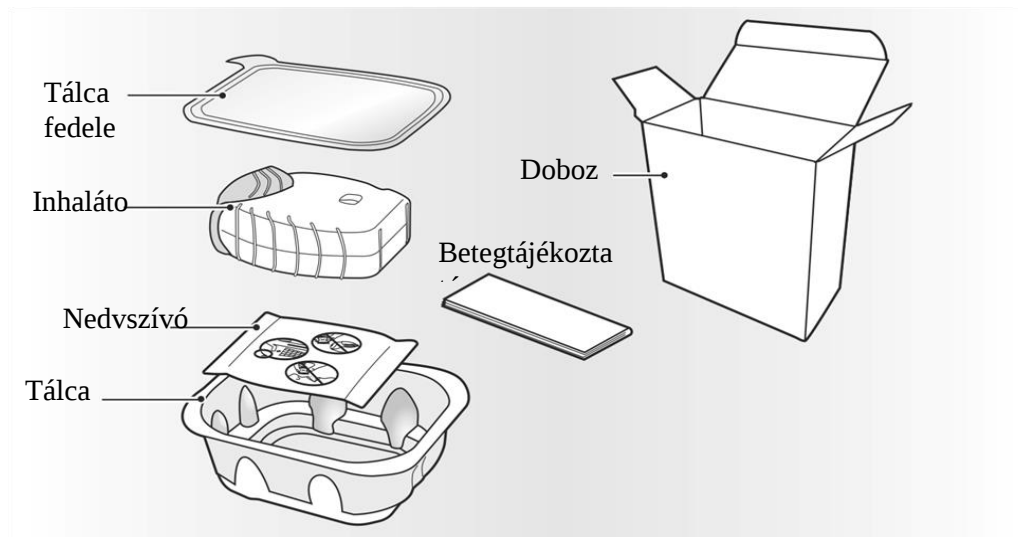
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Használati útmutató lépésről lépésre

Mi az Ellipta inhalátor?

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

A Relvar Ellipta inhalátor doboza az alábbiakat tartalmazza



Az inhalátor egy tálcába van csomagolva. A tálcát csak közvetlenül a gyógyszer használata előtt nyissa ki. Amikor elkezdené használni az inhalátort, a tálca felnyitásához húzza hátrafelé a fedelét. A tálca egy **nedvszívó** tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentése céljából. Dobja ki ezt a nedvszívó tasakot - **ne** nyissa ki, tartalmát **ne** nyelje le, illetve **ne** lélegezze be.



A tálcából való kivételét követően az inhalátor „zárt” állásban lesz. **Ne nyissa ki az inhalátort, amíg nem áll készen a gyógyszeradag belégzésére.** Ha felnyitja a tálcát, írja fel a „Megsemmisítés dátumát” az

inhalátor címkéjére, az erre a célra biztosított területre. A „Megsemmisítés dátuma” 6 hét onnantól számítva, hogy Ön felnyitotta a tálcát. **Ez után a dátum után az inhalátor nem használható.** A tálcát az első felnyitás után eldobható.

Ha hűtőszekrényben tárolja, alkalmazás előtt legalább egy órával vegye ki az inhalátort a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékletűre melegedhessen.

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

1. A gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el ezt az útmutatót

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

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

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

Adagszámláló

Mutatja, hogy mennyi gyógyszeradag maradt az inhalátorban.

Az inhalátor első használata előtt pontosan 30 adagot mutat.

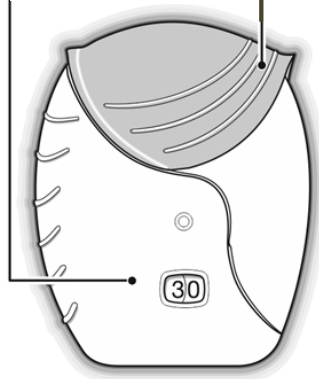
Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, a számláló 1-gyel kevesebbet mutat.

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

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

Fedél

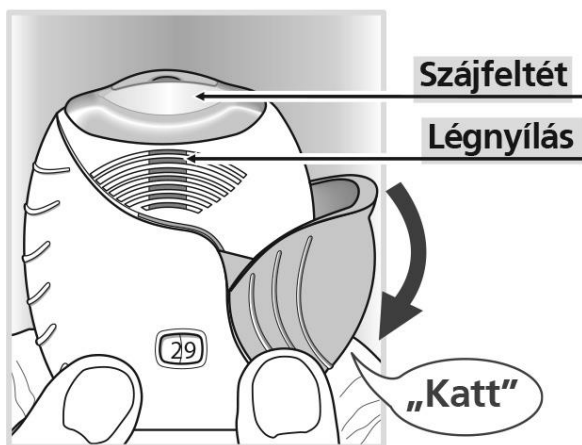
Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, előkészíti a



2. Készítsen elő egy adagot

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

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



A gyógyszer most készen áll a belégzésre.

Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéséként.

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

3. Lélegezze be a gyógyszert

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



**Az adag belégzéséhez
illessze ajkait a szájfeltét
előformázott részére.**

**Ne zárja el ujjával a
légnyílást.**

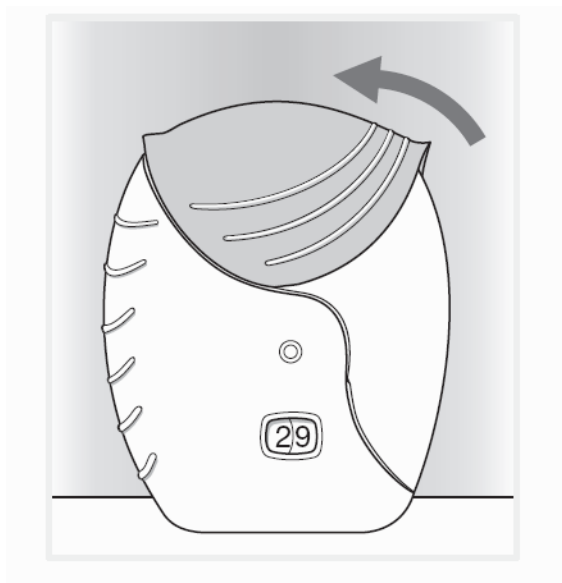
- **Vegyen egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetet. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).**
- **Vegye ki az inhalátort a szájából.**
- **Lassan és finoman fújja ki a levegőt.**

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

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

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

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



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

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