

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 92 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katras inhalācijas izdalītajā devā (devā, kas izdalās no iemutņa) ir 92 mikrogrami flutikazona furoāta (*Fluticasoni furoas*) un 22 mikrogrami vilanterola (*Vilanterolum*) (trifenatāta veidā). Tas atbilst iepriekš nodalītajai devai - 100 mikrogramiem flutikazona furoāta un 25 mikrogramiem vilanterola (trifenatāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā izdalītajā devā ir aptuveni 25 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris, dozēts

Balts pulveris gaiši pelēkā inhalatorā (Ellipta) ar dzeltenu iemutņa vāciņu un devu skaitītāju.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bronhiālā astma

Relvar Ellipta indicēts regulārai bronhiālās astmas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kad piemērota kombinētu zāļu (ilgstošas darbības bēta₂ agonista un inhalējamā kortikosteroīda) lietošana:

- pacientiem, kuriem slimība nav pietiekami kontrolēta ar inhalējamiem kortikosteroīdiem un īslaicīgas darbības bēta₂ agonista lietošanu “pēc vajadzības”;
- pacientiem, kuriem slimība jau ir pietiekami kontrolēta, lietojot inhalējamu kortikosteroīdu un ilgstošas darbības bēta₂ agonistu.

HOPS (hroniska obstruktīva plaušu slimība)

Relvar Ellipta indicēts simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem ar HOPS, kuriem FEV₁<70 % no paredzētās normas (pēc bronhodilatatora lietošanas) un anamnēzē ir paasinājumi, neskatoties uz regulāru bronhodilatatoru lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Astma

Pacientiem ar astmu jālieto tāda stipruma Relvar Ellipta, kas satur slimības smaguma pakāpei atbilstošu flutikazona furoāta (FF) devu. Ārstam jāzina, ka astmas slimniekiem 100 mikrogrami flutikazona furoāta (FF) vienreiz dienā ir aptuveni ekvivalenti 250 mikrogramiem flutikazona propionāta (FP) divreiz dienā, savukārt 200 mikrogrami FF vienreiz dienā ir aptuveni ekvivalenti 500 mikrogramiem FP divreiz dienā.

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem nepieciešama maza vai vidēja inhalējamo kortikosteroīdu deva kombinācijā ar ilgstošas darbības bēta₂ agonistu, sākumdeva ir viena Relvar Ellipta 92/22 mikrogramu inhalācija reizi dienā. Ja pacientiem Relvar Ellipta 92/22 mikrogrami nenodrošina pietiekamu kontroli, devu var palielināt līdz 184/22 mikrogramiem, kas var uzlabot astmas kontroli.

Veselības aprūpes speciālistam regulāri jāpārbauda pacientu stāvoklis, lai lietotā flutikazona furoāta/vilanterola deva būtu optimāla un tiktu mainīta tikai pēc ārsta ieteikuma. Deva jātitrē līdz mazākajai devai, kas nodrošina efektīvu simptomu kontroli.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogrami lietojami pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem nepieciešama lielāka inhalējamo kortikosteroīdu deva kombinācijā ar ilgstošas darbības bēta₂ agonistu.

Pacientiem plaušu funkcija parasti uzlabojas 15 minūšu laikā pēc Relvar Ellipta inhalēšanas. Tomēr pacienti ir jāinformē, ka, lai nodrošinātu astmas simptomu kontroli, zāles jālieto regulāri katru dienu un ārstēšana jāturpina, pat ja nav simptomu.

Ja simptomi parādās laikā starp devu lietošanām, tūlītējam atvieglojumam jālieto inhalējams ātras iedarbības bēta₂ agonists.

Bērni līdz 12 gadu vecumam

Relvar Ellipta lietošanas drošums un efektivitāte astmas indikācijai bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, nav noskaidrota.

Relvar Ellipta nav paredzēts lietošanai bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

HOPS

Pieaugušie no 18 gadu vecuma

Viena Relvar Ellipta 92/22 mikrogramu inhalācija vienreiz dienā.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogrami nav indicēti pacientiem ar HOPS. 184/22 mikrogramu deva nenodrošina labāku iedarbību kā 92/22 mikrogramu deva, un iespējams lielāks pneimonijas un sistēmisku kortikosteroīdu izraisītu nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Plaušu funkcija pacientiem parasti uzlabojas 16 – 17 minūšu laikā pēc Relvar Ellipta inhalēšanas.

Pediātriskā populācija

HOPS indikācijai pediātriskajā populācijā (līdz 18 gadu vecumam) Relvar Ellipta nelieto.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Šajā pacientu grupā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem parādīja flutikazona furoāta sistēmiskās iedarbības (gan C_{max} , gan AUC) palielināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, lietojot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo viņiem var būt lielāks ar kortikosteroīdiem saistītu sistēmisku nevēlamu blakusparādību risks.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem maksimālā deva ir 92/22 mikrogrami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Relvar Ellipta lietojams tikai inhalācijām caur muti.

Tas jālieto katru dienu vienā un tai pašā laikā.

Gala lēmums par lietošanu vakarā vai no rīta jāpieņem ārstam.

Pēc inhalācijas pacientam jāizskalo mute ar ūdeni, to nenorijot.

Ja ir aizmirsta deva, nākamā deva jālieto nākamajā dienā parastajā laikā.

Ja inhalatoru glabā ledusskapī, tas pirms lietošanas vismaz vienu stundu jāpatur istabas temperatūrā.

Lietojojam inhalatoru pirmo reizi, nav nekādas nepieciešamības pārbaudīt, vai tas darbojas labi, un kādā īpašā veidā sagatavot to lietošanai. Jāievēro norādījumi par secīgo rīcību.

Ellipta inhalators iepakots tvertnē, kurā ir desikanta paciņa, kas mazina mitrumu. Mitruma saistītāja paciņa ir jāizmet — to nedrīkst atvērt, ēst vai ieelpot.

Pacienti jābrīdina neatvērt tvertni līdz brīdim, kamēr viņi ir gatavi inhalēt zāļu devu.

Kad inhalatoru izņem no tvertnes, tas ir aizvērtā stāvoklī. Uz inhalatora uzlīmes paredzētajā vietā ir jāuzraksta „Izmest līdz” datums. „Izmest līdz” datums ir 6 nedēļas pēc tvertnes atvēršanas datuma. Pēc šī datuma inhalatoru vairs nedrīkst lietot. Tvertni var izmest tūlīt pēc tās atvēršanas.

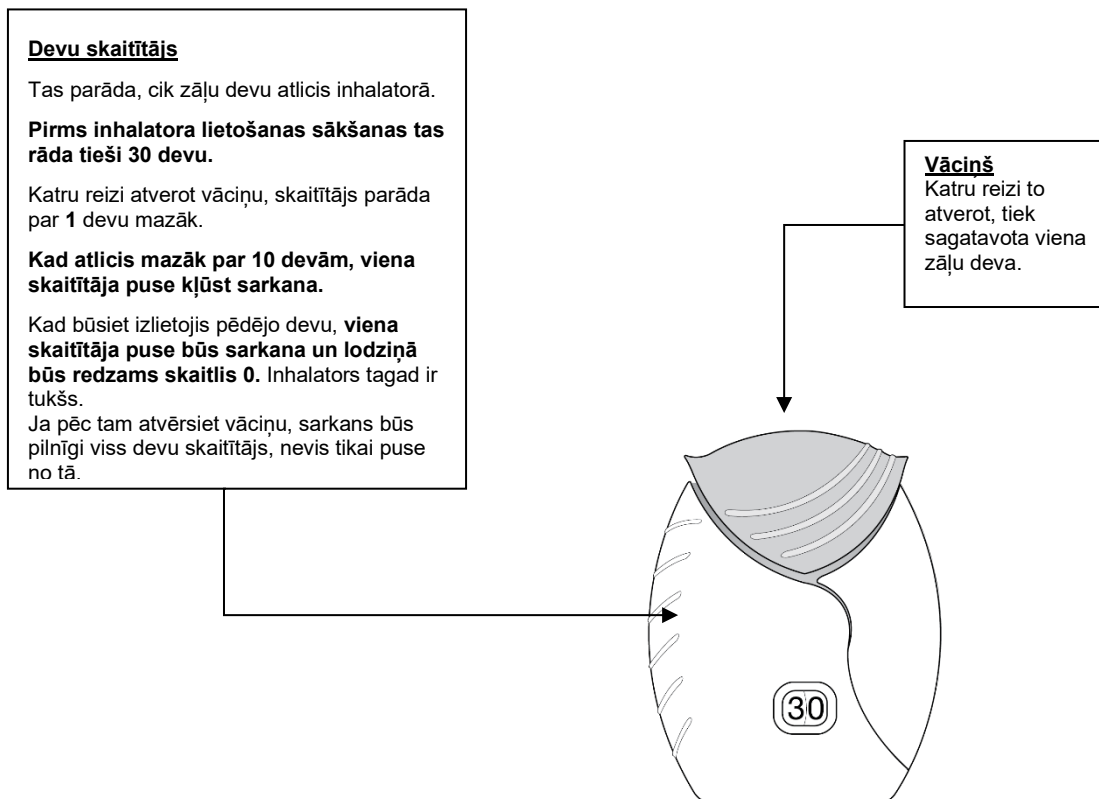
Turpmāk sniegtie norādījumi par secīgo rīcību ar 30 devu (zāles 30 dienām) Ellipta inhalatoru attiecas arī uz 14 devu (zāles 14 dienām) Ellipta inhalatoru.

Norādījumi par lietošanu

1. Izlasiet šo, pirms sākat

Ja inhalatora vāciņu atver un aizver, neinhālējot zāles, deva būs zaudēta. Zaudētā deva tiks droši saglabāta inhalatorā, taču to vairs nevarēs inhalēt.

Nav iespējams vienā inhalācijā nejauši inhalēt pārāk daudz zāļu vai dubultu devu.

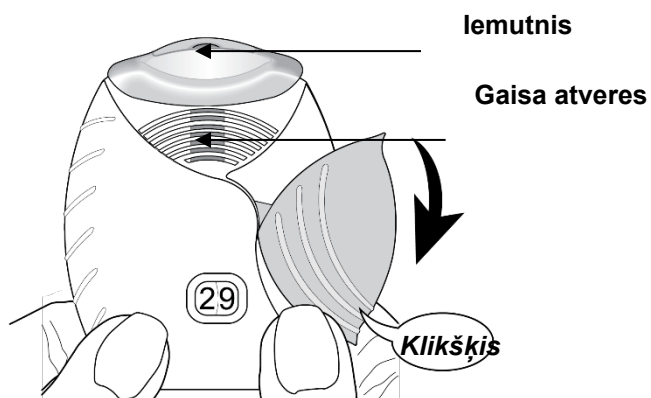


2. Devas sagatavošana

Atveriet vāciņu, kad esat gatavs inhalēt devu. Inhalators nav jākrata.

Slidīniet vāciņu uz leju, līdz dzirdams klikšķis. Tagad zāles ir gatavas inhalēšanai.

To apstiprina devu skaitītāja rādījums, kas samazinās par 1 devu. Ja devu skaitītāja rādījums nesamazinās, kad dzirdams klikšķis, inhalators zāles neizdalīs, un tas ir jāaiznes atpakaļ farmaceitam un jālūdz viņa padoms.



3. Kā inhalēt zāles

Inhalators jātur attālu no mutes un jāizdara tik dziļa izelpa, cik tāl tā ir komfortabla, tomēr nedrīkst izelpot inhalatorā.

Iemutnis jāieliek starp lūpām, un tām iemutnis cieši jāaptver. Inhalatora lietošanas laikā nedrīkst ar pirkstiem aizsegt gaisa atveres.

- Lai inhalētu, jāizdara viena ilga, vienmērīga un dziļa ieelpa. Pēc tam iespējami ilgi jāaiztur elpa (vismaz 3-4 sekundes).
- Attāliniet inhalatora iemutni no mutes.
- Lēnām un mierīgi izelpojiet.



Inhalācijas brīdī Jūsu lūpām jāaptver iemutņa kontūra.

Neaizklājiet ar pirkstiem gaisa atveres.

Pat tad, kad inhalators tiek lietots pareizi, zāles var nebūt ne sagaršojamas, ne sajūtamas.

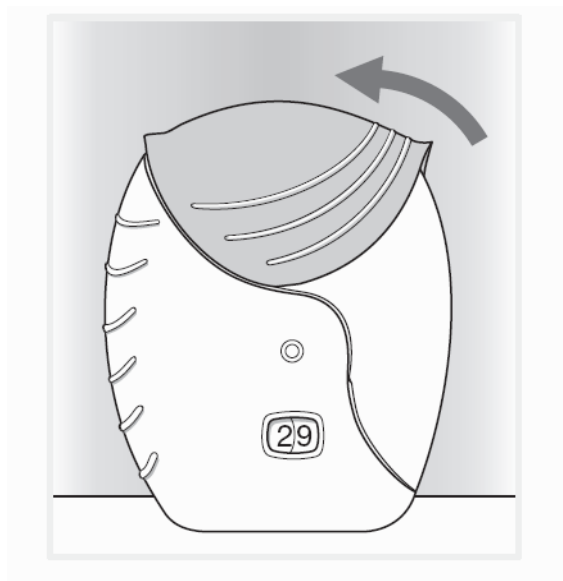
Pirms vāciņa aizvēršanas inhalatora iemutni var iztīrīt ar sausu drāniņu.

4. Aizveriet inhalatoru un izskalojiet muti

Slidiniet vāciņu uz augšu līdz atdurei, pārsedzot iemutni.

Pēc inhalatora lietošanas izskalojiet muti ar ūdeni, to nenorijot.

Tā Jūs mazināsiet blakusparādību – mutes vai rīkles iekaisuma – iespējamību.



4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Slimības pastiprināšanās

Flutikazona furoātu/vilanterolu nedrīkst lietot akūtu astmas simptomu vai akūta HOPS paasinājuma ārstēšanai, jo tad nepieciešams īslaicīgas darbības bronhodilatators. Ja īslaicīgas darbības bronhodilatatora lietošana simptomu mazināšanai kļūst biežāka, tas liecina par slimības kontroles pasliktināšanos, un ārstam pacients ir jāizmeklē.

Pacienti nedrīkst pārtraukt astmas vai HOPS ārstēšanu ar flutikazona furoātu/vilanterolu bez ārsta ziņas, jo pēc lietošanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Ārstēšanas laikā ar flutikazona furoātu/vilanterolu iespējamās ar astmu saistītas blakusparādības un paasinājumi. Pacientiem jānorāda turpināt ārstēšanu, bet lūgt padomu ārstam, ja pēc Relvar Ellipta lietošanas uzsākšanas netiek panākta astmas simptomu kontrole vai simptomi pastiprinās.

Paradoksālas bronhu spazmas

Pēc devas ievadīšanas iespējamās paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas pastiprināšanos. Tās ir nekavējoties jāārstē ar īslaicīgas darbības bronhodilatatoru. Relvar Ellipta lietošana jāpārtrauc nekavējoties, pacients jāizmeklē un nepieciešamības gadījumā jāsāk alternatīva terapija.

Kardiovaskulārā ietekme

Lietojot tādas simpatomimētiskas zāles kā Relvar Ellipta, iespējami kardiovaskulāri traucējumi, tai skaitā sirds aritmijas, piemēram, supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistolē. Placebo kontrolētā pētījumā personām ar mērenu HOPS un kādu kardiovaskulāru slimību anamnēzē vai palielinātu kardiovaskulāro slimību risku, pacientiem, kuri saņēma flutikazona furoātu/vilanterolu, nepalielinājās kardiovaskulāro notikumu risks, salīdzinot ar placebo lietotājiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tomēr pacientiem ar smagu kardiovaskulāru slimību, sirds ritma traucējumiem, tireotoksikozi, nenovērstu hipokaliēmiju vai noslieci uz zemu kālija līmeni serumā flutikazona furoāts/vilanterols jālieto uzmanīgi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto 92/22 mikrogramu deva, raugoties, vai nerodas sistēmiskas, ar kortikosteroīdu lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sistēmiska kortikosteroīdu iedarbība

Sistēmiskā iedarbība iespējama visiem inhalējamajiem kortikosteroīdiem, galvenokārt lietojot lielas devas ilgstošā laika periodā; šī iedarbība ir daudz retāka nekā lietojot perorālos kortikosteroīdus. Iespējamie sistēmiskie efekti var būt Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru nomākums, kaulu minerālā blīvuma samazināšanās, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem, katarakta un glaukoma, un vēl retāk – virkne psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomotorā hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte (īpaši bērniem).

Pacientiem ar plaušu tuberkulozi un pacientiem ar hronisku vai neārstētu infekciju flutikazona furoāts/vilanterols jālieto piesardzīgi.

Redzes traucējumi

Lietojot kortikosteroīdus sistēmiski un vietēji, iespējami ziņojumi par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta nosūtīšana pie oftalmologa, lai tiktu izvērtēti iespējamie cēloņi, tādi kā katarakta, glaukoma vai retas slimības, piemēram, centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par kuru ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un vietējas lietošanas.

Hiperglikēmija

Saņemti ziņojumi par glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs diabēta slimniekiem, kas jāņem vērā, parakstot šīs zāles pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē.

Pneimonija HOPS slimniekiem

Inhalējamus kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērots palielināts pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, biežums. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Pārliecinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jā saglabā modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS pacientiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (ĶMI) un smaga HOPS.

Pneimonija astmas slimniekiem

Pneimonijas sastopamība astmas slimniekiem, lietojot lielāku devu, bija bieža. Pneimonijas sastopamība astmas slimniekiem, kuri lietoja 184/22 mikrogramus flutikazona furoāta/vilanterola, skaitliski bija lielāka nekā tiem, kuri lietoja 92/22 mikrogramus flutikazona furoāta/vilanterola vai placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nekādi riska faktori netika atklāti.

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību, ko mediētu flutikazona furoāts/vilanterols klīniskās devās, mazās koncentrācijas dēļ plazmā pēc devas inhalācijas uzskata par maz ticamu.

Mijiedarbība ar bēta blokatoriem

Bēta₂ adrenoblokatori var pavājināt vai neitralizēt bēta₂ adrenerģisko agonistu iedarbību. Jāvairās no vienlaicīgas gan neselektīvo, gan selektīvo bēta₂ adrenoblokatoru lietošanas, ja vien tas nav noteikti nepieciešams.

Mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem

Gan flutikazona furoāts, gan vilanterols tiek ātri izvadīts no organisma plaša pirmā loka metabolisma ceļā, ko mediē aknu enzīms CYP3A4.

Jāievēro piesardzība, lietojot kopā ar spēcīgiem CYP 3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, ritonavīru vai kobicistatu saturošām zālēm), jo iespējama gan flutikazona furoāta, gan vilanterola sistēmiskās iedarbības palielināšanās. No vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver palielināto risku, ka radīsies sistēmiskas kortikosteroīdu izraisītas nevēlamas blakusparādības, un šādos gadījumos pacienti jānovēro attiecībā uz sistēmiskām kortikosteroīdu izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Veseliem brīvprātīgajiem tika veikts atkārtotu devu CYP3A4 zāļu mijiedarbības pētījums ar flutikazona furoāta/vilanterola kombināciju (184/22 mikrogramiem) un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu (400 mg). Vienlaicīgā lietošana palielināja vidējo flutikazona furoāta AUC₍₀₋₂₄₎ un C_{max} par attiecīgi 36 % un 33 %. Flutikazona furoāta iedarbības palielināšanās bija saistīta ar 0-24 stundu izsvērtā vidējā kortizola līmeņa pazemināšanos par 27 %. Vienlaicīga lietošana palielināja vidējo vilanterola AUC_(0-t) un C_{max} par attiecīgi 65 % un 22 %. Vilanterola iedarbības palielināšanās nebija saistīta ar pastiprinātu bēta₂ agonista sistēmisko ietekmi uz pulsu, kālija līmeni asinīs vai QTcF intervālu.

Mijiedarbība ar P glikoproteīna inhibitoriem

Gan flutikazona furoāts, gan vilanterols ir P glikoproteīna (P-gp) substrāti. Veselām pētāmām personām klīniskās farmakoloģijas pētījumā ar vienlaikus lietotu vilanterolu un spēcīgu P-gp un vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru verapamilu nekonstatēja nekādu nozīmīgu ietekmi uz vilanterola farmakokinētiku. Klīniskās farmakoloģijas pētījumi ar specifisku P-gp inhibitoru un flutikazona furoātu nav veikti.

Simptomimētiskas zāles

Citu simptomimētisku zāļu vienlaicīga lietošana (atsevišķi vai kombinētas terapijas ietvaros) var pastiprināt flutikazona furoāta/vilanterola nevēlamās blakusparādības. Relvar Ellipta nedrīkst lietot kopā ar citiem ilgstošas darbības bēta₂ adrenerģiskajiem agonistiem vai zālēm, kuru sastāvā ir ilgstošas darbības bēta₂ adrenerģiskie agonisti.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti koncentrācijā, kas neatbilst klīniskajai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav datu par flutikazona furoāta un vilanterola trifēnāta lietošanu grūtniecēm vai to ir maz.

Flutikazona furoāta/vilanterola lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt tikai tad, ja paredzamais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Nav pietiekami daudz informācijas par flutikazona furoāta un vilanterola trifēnāta un/vai to metabolītu izdalīšanos mātes pienā. Taču citi kortikosteroīdi un bēta₂ agonisti ir atklāti mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku ar krūti barotam jaundzimušajam/zīdāinim nevar izslēgt.

Jāpieņem lēmums, vai pārtraukt zīdīšanu vai flutikazona furoāta/vilanterola terapiju, ņemot vērā zīdīšanas nozīmi bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Fertilitātes datu cilvēkam nav. Pētījumos dzīvniekiem flutikazona furoāta/vilanterola trifēnāta ietekme uz auglību netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Flutikazona furoāts un vilanterols neietekmē vai tikai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Ar flutikazona furoāta/vilanterola lietošanu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamības noteikšanai tika izmantoti lielu astmas un HOPS klīnisko pētījumu dati. Klīniskās izstrādes astmas programmā integrētajā nevēlamo blakusparādību vērtējumā bija iekļauti kopumā 7034 pacienti. Klīniskās izstrādes HOPS programmā integrētajā nevēlamo blakusparādību vērtējumā bija iekļautas kopumā 6237 pētāmās personas.

Biežāk ziņotās flutikazona furoāta un vilanterola lietošanas nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes un nazofaringīts. Lietošanas drošuma raksturojums astmas un HOPS slimniekiem bija līdzīgs, izņemot pneimoniju un lūzumus. Klīniskajos pētījumos pneimoniju un lūzumus biežāk konstatēja HOPS pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai un biežumam. Biežuma klasifikācijai izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as)	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija* (HOPS slimniekiem) Augšējo elpceļu infekcija Bronhīts Gripa Mutes un rīkles kandidoze	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse, angioedēma, izsitumi un nātrene	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija	Retāk
Psihiskie traucējumi	Trauksme	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Trīce	Ļoti bieži Reti
Acu bojājumi	Neskaidra redze (skatīt 4.4.apakšpunktu)	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Ekstrasistolē Sirdsklauves Tahikardija	Retāk Reti Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nazofaringīts Orofaringeālas sāpes Sinusīts Faringīts Rinīts Klepus Disfonija Paradoksālas bronhu spazmas	Ļoti bieži Bieži Reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija Muguras sāpes Lūzumi** Muskuļu spazmas	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži

*, ** Skatīt tālāk „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Pneimonija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Divu atkārtotu vienu gadu ilgu pētījumu integrētā analizē par vidēji smagas un smagas HOPS slimniekiem (vidējais paredzamais FEV1 skrīninga brīdī pēc bronhodilatatora lietošanas – 45 %, standartnovirze (SN) – 13 %) ar slimības paasinājumu iepriekšējā gadā (n = 3255) pneimonijas gadījumu skaits 1000 pacientgados bija 97,9 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 85,7 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 42,3 gadījumi VI 22 mikrogramu grupā. Atbilstošais smagas pneimonijas gadījumu skaits 1000 pacientgados bija attiecīgi 33,6, 35,5 un 7,6 gadījumi, savukārt atbilstošais nopietnas pneimonijas gadījumu skaits 1000 pacientgados bija 35,1 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 42,9 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 12,1 gadījums VI 22 mikrogramu grupā. Pēc ekspozīcijas korigētais letālu pneimonijas gadījumu skaits bija

8,8 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 1,5 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 0 gadījumu VI 22 mikrogramu grupā.

Placebo kontrolētā pētījumā (SUMMIT) personām ar vidēji smagu HOPS (vidējais FEV₁ procentos skrīninga brīdī pēc bronhodilatatora lietošanas – 60 %, SN 6 %) un kādu kardiovaskulāru slimību anamnēzē vai palielinātu kardiovaskulāru slimību risku, pneimonijas sastopamība FF/VI, FF, VI un placebo grupās bija: nevēlamas blakusparādības (6 %; 5 %; 4 % un 5 %); nopietnas nevēlamas blakusparādības (3 %; 4 %; 3 % un 3 %); apstiprināti pneimonijas izraisīti nāves gadījumi zāļu lietošanas laikā (0,3 %; 0,2 %; 0,1 % un 0,2 %); atbilstoši kopējai iedarbībai koriģētie rādītāji (uz 1000 terapijas gadiem) bija attiecīgi: nevēlamas blakusparādība (39,5; 42,4; 27,7 un 38,4); nopietnas nevēlamas blakusparādības (22,4; 25,1; 16,4 un 22,2); apstiprināti pneimonijas izraisīti nāves gadījumi zāļu lietošanas laikā (1,8; 1,5; 0,9 un 1,4).

11 astmas pētījumu integrētā analīzē (7034 pacienti) pneimonijas sastopamība 1000 pacientgados bija 18,4 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 9,6 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 8,0 gadījumi placebo grupā.

**Lūzumi

Divos atkārtotos 12 mēnešu pētījumos, kur kopā bija iekļauti 3255 HOPS pacienti, kaulu lūzumu sastopamība kopumā visās ārstēšanas grupās bija maza, un tā bija lielāka visās Relvar Eliipta grupās (2 %), salīdzinot ar vilanterola 22 mikrogramu grupu (<1 %). Lai arī Relvar Eliipta grupās bija vairāk lūzumu nekā vilanterola 22 mikrogramu grupā, tipiskie ar kortikosteroīdu lietošanu saistītie lūzumi (piemēram, muguras skriemeļu kompresijas/krūšu un jostas skriemeļu lūzumi, gūžas kaula un *acetabulum* lūzumi) radās <1 % pacientu Relvar Eliipta un vilanterola terapijas grupās.

SUMMIT pētījumā visu lūzumu sastopamība FF/VI, FF, VI un placebo grupās bija 2 % katrā no grupām; ar IKS parasti saistītie lūzumi veidoja mazāk kā 1 % katrā no grupām. Atbilstoši kopējai iedarbībai koriģētie rādītāji (uz 1000 terapijas gadiem) visiem lūzumiem bija attiecīgi 13,6; 12,8; 13,2 un 11,5. Ar IKS parasti saistīto lūzumu sastopamība bija attiecīgi 3,4; 3,9; 2,4 un 2,1.

11 astmas pētījumu integrētā analīzē (7034 pacienti) lūzumu sastopamība bija <1 %, un parasti tie bija saistīti ar traumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Flutikazona furoāta/vilanterola pārdozēšana var izraisīt atsevišķo sastāvdaļu iedarbības izraisītus simptomus, arī tos, kas novēroti citu bēta₂ agonistu pārdozēšanas gadījumā, un simptomus, kas atbilst zināmajai inhalējamo kortikosteroīdu grupas iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana

Flutikazona furoāta/vilanterola pārdozēšanai nav specifiskas ārstēšanas. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina uzturoša ārstēšana ar atbilstošu novērošanu pēc nepieciešamības.

Kardioselektīvu bēta blokādi var apsvērt tikai smagu vilanterola pārdozēšanas simptomu gadījumā, kas ir klīniski bīstami un ko nevar novērst ar atbalsta terapiju. Kardioselektīvie bēta blokatori pacientiem ar bronhu spazmām anamnēzē jālieto uzmanīgi.

Turpmākā ārstēšana jāveic atbilstoši klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar kortikosteroīdiem vai citiem līdzekļiem, izņemot antiholīnerģiskos līdzekļus, ATĶ kods: R03AK10.

Darbības mehānisms

Flutikazona furoāts un vilanterols ir divu zāļu grupu pārstāvji (sintētisks kortikosteroīds un selektīvs, ilgstošas darbības β_2 receptoru agonists).

Farmakodinamiskā iedarbība

Flutikazona furoāts

Flutikazona furoāts ir sintētisks trifluorinēts kortikosteroīds, kam ir spēcīga pretiekaisuma iedarbība. Precīzs darbības mehānisms, kā flutikazona furoāts iedarbojas uz astmas un HOPS simptomiem, nav zināms. Pierādīts, ka kortikosteroīdiem ir dažāda ietekme uz daudziem šūnu veidiem (piemēram, eozinofiliem leukocītiem, makrofāgiem, limfocītiem) un mediatoriem (piemēram, citokīniem un hemokīniem, kas piedalās iekaisuma reakcijā).

Vilanterola trifēnatāts

Vilanterola trifēnatāts ir selektīvs, ilgstošas darbības β_2 adrenerģisks agonists (*long-acting, beta₂-adrenergic agonist* - LABA).

β_2 adrenoceptoru agonistu, arī vilanterola trifēnatāta, farmakoloģisko iedarbību vismaz daļēji nosaka intracelulārās adenilāta ciklāzes – enzīma, kas katalizē adenozintrifosfāta (ATF) pārveidošanos par ciklisko 3',5'-adenozinmonofosfātu (ciklisko AMF) – stimulācija. Paaugstināts cikliskā AMF līmenis izraisa bronhu gludās muskulatūras atslābināšanos un inhibē tūlītējās hipersensitivitātes mediatoru atbrīvošanos no šūnām, īpaši no tuklajām šūnām.

Starp kortikosteroīdiem un LABA notiek molekulāra mijiedarbība, kur steroīdi aktivē β_2 receptoru gēnu, palielinot receptoru skaitu un jutību, un LABA sagatavo glikokortikoīdu receptorus no steroīdiem atkarīgajai aktivācijai un veicina šūnu kodolu translokāciju. Šī sinerģiskā mijiedarbība izpaužas pastiprinātā pretiekaisuma darbībā, kas pierādīts *in vitro* un *in vivo* dažādās iekaisuma šūnās, kas iesaistītas gan astmas, gan HOPS patofizioloģijā. No pētāmajām personām ar HOPS iegūtajās perifēro asiņu mononukleārajās šūnās lielāks pretiekaisuma efekts tika novērots flutikazona furoāta/vilanterola kombinācijas klātbūtnē, salīdzinot ar flutikazona furoātu vienu pašu koncentrācijās, ko sasniedza, lietojot klīniskās devas. LABA sastāvdaļas pastiprinātais pretiekaisuma efekts bija līdzīgs tam, ko sasniedza, izmantojot citas IKS/LABA kombinācijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Astma

Trijos 3. fāzes, randomizētos, dubultmaskētos, dažāda ilguma pētījumos (HZA106827, HZA106829 un HZA106837) pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar persistējošu astmu tika vērtēts flutikazona furoāta/vilanterola lietošanas drošums un efektivitāte. Visas pētāmās personas lietoja IKS (inhalējamo kortikosteroīdu) ar LABA vai bez tā vismaz 12 nedēļas pirms 1. vizītes. HZA106837 pētījumā visiem pacientiem gadā pirms 1. vizītes bija bijis vismaz viens paasinājums, kad bija

nepieciešama ārstēšana ar perorālu kortikosteroīdu. HZA106827 ilga 12 nedēļas, un tajā vērtēja flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu [n = 201] un FF 92 mikrogramu [n = 205]) efektivitāti salīdzinājumā ar placebo [n = 203], visas zāles lietojot vienreiz dienā. HZA106829 ilga 24 nedēļas, un tajā vērtēja flutikazona furoāta/vilanterola 184/22 mikrogramu [n = 197] un FF 184 mikrogramu [n = 194]) efektivitāti, abas zāles lietojot vienreiz dienā, salīdzinājumā ar FP 500 mikrogramiem divreiz dienā [n = 195].

HZA106827/HZA106829 pētījumos vienlaikus esošie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija klīniskajā vizītē noteiktas zāļu darbības laika beigu FEV₁ (pirms bronhodilatatora un pirms devas) izmaiņas ārstēšanas perioda beigās, salīdzinot ar sākumstāvokli visām pētāmajām personām, un izsvērtā vidējā seriālā FEV₁ izmaiņas 0 – 24 stundas pēc devas, aprēķinot pētāmo personu apakšgrupā ārstēšanas perioda beigās. 24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālā daudzuma izmaiņas ārstēšanas laikā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija pamatoti vērtējams sekundārais mērķa kritērijs. Primāro un galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti šajos pētījumos aprakstīti 1. tabulā.

1. tabula - Primāro un galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti HZA106827 un HZA106829

Pētījuma nr.	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar FF 184 vienreiz dienā	FF/VI 184/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar FP 500 divreiz dienā	FF/VI 92/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar FF 92 vienreiz dienā	FF/VI 92/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar placebo vienreiz dienā
Zāļu darbības laika beigu FEV₁ izmaiņas (Last Observation Carried Forward; LOCF), salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	193 ml p < 0,001 (108, 277)	210 ml p < 0,001 (127, 294)	36 ml p = 0,405 (-48, 120)	172 ml p < 0,001 (87, 258)
Izsvērtais vidējais seriālais FEV₁ 0-24 stundās pēc devas ievadīšanas				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	136 ml p = 0,048 (1, 270)	206 ml p = 0,003 (73, 339)	116 ml p = 0,06 (-5, 236)	302 ml p < 0,001 (178, 426)
24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālā daudzuma izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	11,7 % p < 0,001 (4,9, 18,4)	6,3 % p = 0,067 (-0,4, 13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3, 16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0, 25,6)
24 stundu periodu bez simptomiem procentuālā daudzuma izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	8,4 % p = 0,010 (2,0, 14,8)	4,9 % p = 0,137 (-1,6, 11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2, 18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0, 23,9)
Rīta maksimālās izelpas plūsmas izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	33,5 l/min p < 0,001 (22,3, 41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8, 41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9, 21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5, 40,0)
Vakara maksimālās izelpas plūsmas izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	30,7 l/min p < 0,001 (22,5, 38,9)	26,2 l/min p < 0,001 (18,0, 34,3)	12,3 l/min p < 0,001 (5,8, 18,8)	28,2 l/min p < 0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikazona furoāts/vilanterols

HZA106837 bija dažāds ārstēšanas ilgums (minimāli 24 nedēļas, maksimāli 76 nedēļas, vairumam pacientu saņemot ārstēšanu vismaz 52 nedēļas). HZA106837 pacienti tika randomizēti saņemt vai nu flutikazona furoātu/vilanterolu 92/22 mikrogramus [n = 1009], vai FF 92 mikrogramus [n = 1010], abas zāles lietojot vienreiz dienā. HZA106837 pētījumā primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam smagajam astmas paasinājumam. Smags astmas paasinājums bija definēts kā astmas pastiprināšanās, kad nepieciešama sistēmisko kortikosteroīdu lietošana vismaz 3 dienas vai pacienta hospitalizācija, vai neatliekamās palīdzības punkta apmeklējums astmas dēļ, kad nepieciešama sistēmisko kortikosteroīdu lietošana. Kā sekundāro mērķa kritēriju vērtēja arī koriģētās vidējās zāļu darbības laika beigu FEV₁ izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

HZA106837 pētījumā smaga astmas paasinājuma risks pacientiem, kuri saņēma flutikazona furoātu/vilanterolu 92/22 mikrogramus, bija par 20 % mazāks nekā pacientiem, kuri lietoja tikai FF 92 mikrogramus (risks attiecība 0,795, p = 0,036 95 % TI 0,642, 0,985). Smaga astmas paasinājuma biežums pacientam gadā bija 0,19 FF 92 mikrogramu grupā (aptuveni 1 piecos gados) un 0,14 flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu grupā (aptuveni 1 septiņos gados). Paasinājumu biežuma attiecība flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu lietotājiem pret FF 92 mikrogramu lietotājiem bija 0,755 (95 % TI 0,603, 0,945). Tas nozīmē smaga astmas paasinājuma biežuma samazinājumu par 25 % ar flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramiem ārstētajām pētāmajām personām, salīdzinot ar FF 92 mikrogramu grupu (p = 0,014). Flutikazona furoāta/vilanterola 24 stundu bronhodilatējošā iedarbība saglabājās viena gada ārstēšanas periodā bez jebkādam efektivitātes zudumu pazīmēm (nebija tahifilakses). Flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu lietotājiem bija vērojama zāļu darbības laika beigu FEV₁ stabila uzlabošanās par 83 ml – 95 ml 12., 36., 52. nedēļā un beigās, salīdzinot ar FF 92 mikrogramu lietotājiem (p < 0,001 95 % TI 52, 126 ml beigās). Četrdesmit četriem procentiem pacientu flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu grupā ārstēšanas beigās slimība bija labi kontrolēta (ACQ7 ≤ 0,75), salīdzinot ar 36 % pētāmo personu FF 92 mikrogramu grupā (p < 0,001 95 % TI 1,23, 1,82).

Pētījumi, salīdzinot ar salmeterola/flutikazona propionāta kombinācijām

24 nedēļu pētījumā (HZA113091) pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar nekontrolētu persistējošu astmu, lietojot flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramus reizi dienā vakarā un salmeterolu/FP 50/250 mikrogramus divreiz dienā, konstatēja plaušu funkcijas uzlabošanos, salīdzinot ar sākumstāvokli. Izsvērtā vidējā 0-24 stundu FEV₁ koriģētais vidējais pieaugums, salīdzinot ar sākumstāvokli, ārstēšanas grupās bija 341 ml (flutikazona furoāts/vilanterols) un 377 ml (salmeterols/FP), kas apliecināja vispārējo plaušu funkcijas uzlabošanos 24 stundu periodā, lietojot abus ārstēšanas veidus. Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām – 37 ml – nebija statistiski nozīmīga (p = 0,162). Attiecībā uz zāļu darbības laika beigu FEV₁, pētāmās personas flutikazona furoāta/vilanterola grupā sasniedza 281 ml LS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, bet pētāmās personas salmeterola/FP grupā – 300 ml (koriģētā vidējā atšķirība 19 ml (95 % TI: -0,073, 0,034) nebija statistiski nozīmīga (p = 0,485)).

Randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu, 24 nedēļu pētījums (201378) tika veikts, lai pierādītu flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu reizi dienā līdzvērtīgumu (kā robežu izmantojot zāļu darbības laika beigu FEV₁=100 ml) salmeterolam/FP 50/250 mikrogramu divreiz dienā pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru astma bija labi kontrolēta pēc 4 nedēļām nemaskētas salmeterola/FP 50/250 mikrogramu divreiz dienā terapijas (N=1504). Pētāmās personas, kuras bija randomizētas FF/VI lietošanai reizi dienā, saglabāja plaušu funkciju līdzīgi kā pacienti, kuri bija randomizēti salmeterola/FP lietošanai divreiz dienā [zāļu darbības laika beigu FEV₁ atšķirība +19 ml (95% TI: -11, 49)].

Salīdzinoši pētījumi ar salmeterolu/FP vai ar citām IKS/LABA kombinācijām, lai atbilstoši salīdzinātu ietekmi uz astmas paasinājumiem, nav veikti.

Flutikazona furoāta monoterapija

24 nedēļu randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (FFA112059) vērtēja FF 92 mikrogramu, lietotu vienreiz dienā, [n = 114] un FP 250 mikrogramu, lietotu divreiz dienā,

[n = 114] lietošanas drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar placebo [n = 115] pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar persistējošu astmu. Visām pētāmajām personām bija jābūt lietojušām stabilu IKS devu vismaz 4 nedēļas pirms 1. vizītes (skrīninga vizītes), un LABA lietošana nebija atļauta 4 nedēļu laikā pirms 1. vizītes. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija klīniskajā vizītē noteiktas zāļu darbības laika beigu FEV₁ (pirms bronhodilatatora un pirms devas) izmaiņas ārstēšanas perioda beigās. 24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālā daudzuma izmaiņas 24 nedēļu ārstēšanas periodā bija pamatoti vērtējams sekundārais mērķa kritērijs. 24. nedēļā FF un FP palielināja zāļu darbības laika beigu FEV₁ par attiecīgi 146 ml (95 % TI 36, 257 ml, p = 0,009) un 145 ml (95 % TI 33, 257 ml, p = 0,011), salīdzinot ar placebo. Gan FF, gan FP palielināja 24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālo daudzumu par attiecīgi 14,8 % (95 % TI 6,9, 22,7, p < 0,001) un 17,9 % (95 % TI 10,0, 25,7, p < 0,001), salīdzinot ar placebo.

Alerģēna slodzes pētījums

Flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu bronhoprotektīvo iedarbību agrīnas un vēlīnas astmatiskas reakcijas gadījumā pret inhalētu alergēnu vērtēja atkārtotu devu, placebo kontrolētā, četru virzienu krusteniskā pētījumā (HZA113126) pacientiem ar vieglu astmu. Pacienti tika randomizēti saņemt flutikazona furoātu/vilanterolu 92/22 mikrogramus, FF 92 mikrogramus, vilanterolu 22 mikrogramus vai placebo reizi dienā 21 dienu, pēc tam veicot slodzes testu ar alergēnu 1 stundu pēc pēdējās devas lietošanas. Alerģēns bija mājas putekļu ērcīte, kaķa blaugznas vai bērza ziedputekšņi; izvēli noteica individuālais skrīninga tests. Seriālo FEV₁ mērījumu rezultātus salīdzināja ar rezultātiem pēc fizioloģiskā šķīduma inhalācijas, kas mērīti pirms alergēna slodzes testa (sākotnējais stāvoklis). Kopumā labāko iedarbību uz agrīno astmatisko reakciju novēroja flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu lietošanas gadījumā, salīdzinot ar tikai FF 92 mikrogramu vai vilanterola 22 mikrogramu lietošanu. Gan flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 mikrogrami, gan FF 92 mikrogrami praktiski pilnībā novērsa vēlīno astmatisko reakciju, salīdzinot ar vilanterola monoterapiju. Flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogrami nodrošināja nozīmīgi labāku aizsardzību pret alergēnu izraisīto bronhu hiperreaktivitāti, salīdzinot ar FF un vilanterola monoterapiju; tas tika novērtēts 22. dienā ar metaholīna slodzes testu.

Pētījums par ietekmi uz bronhoprotektīvo iedarbību un HPA asi

FF ietekme uz bronhoprotektīvo iedarbību un HPA asi salīdzinājumā ar FP vai budezonīdu (BUD) tika noteikta pieaugošu atkārtotu devu, ar placebo kontrolētā, krusteniskā pētījumā (203162) 54 pieaugušajiem, kuriem anamnēzē bija astma ar elpceļu hiperreaktivitāti un FEV₁ ≥ 65 % no paredzētā. Pacienti tika randomizēti iedalīti viena vai divu terapijas periodu saņemšanai, un katrā periodā bija piecas 7 dienas ilgas FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogrami dienā), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogrami dienā), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogrami dienā) vai placebo devas palielināšanas fāzes. Pēc katras devas palielināšanas fāzes bronhoprotektīvā iedarbība tika noteikta, mērot elpceļu hiperreaktivitāti pret adenozīna-5'-monofosfāta (AMF) slodzi (provokatīvā koncentrācija, kas izraisa FEV₁ samazināšanos par ≥ 20 % [AMP PC20]), un tika noteikts arī 24 stundu svērtais vidējais kortizola līmenis plazmā.

Astmas indikācijai reģistrētajos terapeitisko devu intervālos AMP PC20 (mg/ml) un kortizola līmeņa nomākuma (%) vērtības bija attiecīgi: no 81 līdz 116 mg/ml un no 7 % līdz 14 % FF grupā (no 100 līdz 200 mikrogramiem dienā), no 20 līdz 76 mg/ml un no 7 % līdz 50 % FP grupā (no 200 līdz 2000 mikrogramiem dienā) un no 24 līdz 54 mg/ml un no 13 % līdz 44 % BUD grupā (no 400 līdz 1600 mikrogramiem dienā).

Hroniska obstruktīva plaušu slimība

HOPS klīniskās izstrādes programma ietvēra 12 nedēļu (HZC113107), divus 6 mēnešu (HZC112206, HZC112207), divus viena gada (HZC102970, HZC102871) un vienu > 1 gadu ilgu pētījumu (SUMMIT). Tie bija randomizēti, kontrolēti pētījumi pacientiem ar klīnisku HOPS diagnozi. Šie pētījumi ietvēra plaušu funkcijas, dispnojas un vidēji smagu un smagu paasinājumu raksturlielumu mērījumus.

Sešu mēnešu pētījumi

HZC112206 un HZC112207 bija 24 nedēļu, randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti, paralēlu grupu pētījumi, kuros veica kombinācijas efektivitātes salīdzinājumu ar tikai vilanterolu, tikai FF, un placebo. HZC112206 vērtēja flutikazona furoāta/vilanterola 46/22 mikrogramu [n = 206] un flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu [n = 206] efektivitāti salīdzinājumā ar 92 mikrogramiem FF [n = 206], 22 mikrogramiem vilanterola [n = 205] un placebo [n = 207], visus lietojot vienreiz dienā. HZC112207 vērtēja flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu [n = 204] un flutikazona furoāta/vilanterola 184/22 mikrogramu [n = 205] efektivitāti salīdzinājumā ar 92 mikrogramiem FF [n = 204], 184 mikrogramiem FF [n = 203] un 22 mikrogramiem vilanterola [n = 203], un placebo [n = 205], visus lietojot vienreiz dienā.

Visiem pacientiem bija jābūt smēķēšanas anamnēzei (vismaz 10 paciņgadi); FEV₁/FVC attiecībai pēc salbutamola lietošanas mazākai vai vienādai ar 0,70; FEV₁ pēc salbutamola lietošanas mazākam vai vienādam ar 70 % no paredzētā, un Modificētajam medicīniskās izpētes padomes (*Modified Medical Research Council; mMRC*) disпноjas punktu skaitam ≥ 2 (skala 0 – 4) skrīninga brīdī. Skrīninga laikā vidējais FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas HZC112206 un HZC112207 attiecīgi bija 42,6 % un 43,6 % no paredzētā un vidējais atgriezeniskuma rādītājs bija attiecīgi 15,9 % un 12,0 %. Vienlaikus esošie primārie mērķa kritēriji abos pētījumos bija izsvērtais vidējais FEV₁ no nulles līdz 4. stundai pēc devas lietošanas 168. dienā un zāļu darbības laika beigu (pirms devas) FEV₁ izmaiņas 169. dienā, salīdzinot ar sākumstāvokli.

Abu pētījumu integrētajā analīzē flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogrami nodrošināja klīniski nozīmīgu plaušu funkcijas uzlabošanu. 169. dienā flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 mikrogrami un vilanterols palielināja koriģēto vidējo zāļu darbības laika beigu FEV₁ par attiecīgi 129 ml (95 % TI: 91, 167 ml, p < 0,001) un 83 ml (95 % TI: 46, 121 ml, p < 0,001), salīdzinot ar placebo. Flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 mikrogrami palielināja zāļu darbības laika beigu FEV₁ par 46 ml, salīdzinot ar vilanterolu (95 % TI: 8,83 ml, p = 0,017). 168. dienā flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 mikrogrami un vilanterols palielināja koriģēto vidējo izsvērto vidējo FEV₁ 0 – 4 stundās par attiecīgi 193 ml (95 % TI: 156, 230 ml, p < 0,001) un 145 ml (95 % TI: 108, 181 ml, p < 0,001), salīdzinot ar placebo. Flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 mikrogrami palielināja koriģēto vidējo izsvērto vidējo FEV₁ 0 – 4 stundās par 148 ml, salīdzinot tikai ar FF (95 % TI: 112, 184 ml, p < 0,001).

12 mēnešu pētījumi

HZC102970 un HZC102871 pētījumi bija 52 nedēļu, randomizēti, dubultmaskēti, paralēlu grupu pētījumi, kuros salīdzināja flutikazona furoāta/vilanterola 184/22 mikrogramu, flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu, flutikazona furoāta/vilanterola 46/22 mikrogramu ietekmi ar vilanterolu 22 mikrogramiem, visus lietojot vienreiz dienā, uz ikgadējo vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu pētāmām personām ar HOPS un smēķēšanu anamnēzē vismaz 10 paciņgadus, FEV₁/FVC attiecību pēc salbutamola lietošanas mazāku vai vienādu ar 0,70, FEV₁ pēc salbutamola lietošanas mazāku vai vienādu ar 70 % no paredzētā, un dokumentētu ≥ 1 HOPS paasinājumu anamnēzē, kad nepieciešama antibiotiku un/vai perorālo kortikosteroīdu lietošana vai hospitalizācija 12 mēnešu laikā pirms 1. vizītes. Primārais mērķa kritērijs bija ikgadējais vidēji smagu un smagu paasinājumu biežums. Vidēji smagi/smagi paasinājumi tika definēti kā simptomu pastiprināšanās, kad nepieciešama ārstēšana ar perorāliem kortikosteroīdiem un/vai antibiotikām vai pacienta hospitalizācija. Abos pētījumos bija 4 nedēļu ievadperiods, kad visas pētāmās personas saņēma nemaskētu salmeterolu/FP 50/250 mikrogramu divreiz dienā, lai standartizētu HOPS farmakoterapiju un stabilizētu slimību pirms randomizācijas maskēto pētāmo zāļu lietošanai 52 nedēļas. Pirms ievadperioda pētāmās personas pārtrauca iepriekšējo HOPS zāļu, izņemot īslaicīgas darbības bronhodilatatoru, lietošanu. Ārstēšanas periodā nebija atļauta vienlaicīga inhalējamo ilgstošas darbības bronhodilatatoru (bēta₂ agonistu un antiholīnērgisku līdzekļu), ipratropija/salbutamola kombinēto zāļu, perorālo bēta₂ agonistu un teofilīna lietošana. Perorālos kortikosteroīdus un antibiotikas varēja lietot akūtai HOPS paasinājumu ārstēšanai, ievērojot īpašas vadlīnijas. Pētījumu laikā pētāmās personas pēc nepieciešamības lietoja salbutamolu.

Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka ārstēšana ar flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramiem vienreiz dienā samazina vidēji smagu/smagu HOPS paasinājumu biežumu gada laikā, salīdzinot ar vilanterola lietošanu (2. tabula).

2. tabula. Paasinājumu biežuma analīze pēc 12 mēnešu ārstēšanas

Mērķa kritērijs	HZC102970		HZC102871		Integrēti HZC102970 un HZC102871	
	Vilanterols (n = 409)	flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 (n = 403)	Vilanterols (n = 409)	flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 (n = 403)	Vilanterols (n = 818)	flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 (n = 806)
Vidēji smagi un smagi paasinājumi						
Koriģētais vidējais ikgadējais biežums	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Attiecība pret VI 95 % TI p vērtība		0,79 (0,64, 0,97)		0,66 (0,54, 0,81)		0,73 (0,63, 0,84)
Samazinājums % (95 % TI)		0,024 21 (3, 36)		<0,001 34 (19, 46)		<0,001 27 (16, 37)
Absolūtā gadījumu skaita atšķirība gadā, salīdzinot ar VI (95 % TI)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Laiks līdz pirmajam paasinājumam: riska attiecība (95 % TI)		0,80 (0,66, 0,99)		0,72 (0,59, 0,89)		0,76 (0,66, 0,88)
% riska samazinājums		20		28		24
p raksturlielums		0,036		0,002		p < 0,001

Integrētā HZC102970 un HZC102871 analīzē 52. nedēļā novēroja uzlabošanos, salīdzinot flutikazona furoāta/vilanterolu 92/22 mikrogramus ar vilanterolu 22 mikrogramiem pēc koriģētā vidējā zāļu darbības laika beigu FEV₁ (42 ml 95 % TI: 19, 64 ml, p < 0,001). Flutikazona furoāta/vilanterola 24 stundu bronhodilatējošā iedarbība saglabājās, sākot no pirmās devas, visu viena gada ārstēšanas periodu bez efektivitātes zuduma pazīmēm (nebija tahifilakses).

Kopā abos pētījumos 2009 (62 %) pacientu bija kardiovaskulāra anamnēze/riska faktori skrīninga brīdī. Ārstēšanas grupās kardiovaskulāras anamnēzes/riska faktoru sastopamība bija līdzīga, un pacienti visbiežāk cieta no hipertensijas (46 %), tad no hiperholesterinēmijas (29 %) un cukura diabēta (12 %). Šajā apakšgrupā novērotā ietekme uz vidēji smagu un smagu paasinājumu samazinājumu bija līdzīga kā kopējā populācijā. Pacientiem ar kardiovaskulāru anamnēzi/riska faktoriem flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu lietošanas gadījumā vidēji smagi/smagi HOPS paasinājumi gadā bija novēroti nozīmīgi retāk, salīdzinot ar vilanterola lietotājiem (koriģētais vidējais ikgadējais biežums attiecīgi 0,83 un 1,18, 30 % samazinājums (95 % TI 16, 42 %, p < 0,001)). Šajā apakšgrupā 52. nedēļā novēroja arī koriģētā vidējā zāļu darbības laika beigu FEV₁ uzlabošanos (44 ml 95 % TI: 15, 73 ml, (p = 0,003)), salīdzinot flutikazona furoāta/vilanterolu 92/22 mikrogramus ar vilanterolu 22 mikrogramiem.

Par 1 gadu ilgāki pētījumi

SUMMIT bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 16 485 pētāmām personām, kurā vērtēja flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu ietekmi uz dzīvildzi, salīdzinot ar placebo. Primārais mērķa kritērijs bija mirstība jebkāda cēloņa dēļ, bet sekundārais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāro notikumu summa (kardiovaskulāra nāve zāļu lietošanas laikā, miokarda infarkts, insults, nestabila stenokardija un pārejoša išēmiska lēkme).

Pirms randomizācijas pētāmajām personām bija jāpārtrauc lietot līdz šim HOPS ārstēšanai izmantotās zāles - ilgstošas darbības bronhodilatatori kombinācijā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (28 %), tikai ilgstošas darbības bronhodilatatori (11 %) un tikai inhalējamie kortikosteroīdi (4 %). Tad pētāmās personas tika randomizētas, lai saņemtu vai nu flutikazona furoātu/vilanterolu – 92/22 mikrogramus, vai flutikazona furoātu – 92 mikrogramus, vai vilanterolu – 22 mikrogramus, vai placebo, un ārstētas vidēji 1,7 gadus (SN = 0,9 gadi).

Pētāmajām personām bija vidēji smaga HOPS (vidējais FEV₁ procentos skrīninga brīdī pēc bronhodilatatora lietošanas – 60 % [SN = 6 %], un kāda kardiovaskulāra slimība anamnēzē vai palielināts to risks. 12 mēnešu laikā pirms pētījuma 61 % pētāmo personu ziņoja, ka HOPS paasinājumu nav bijis, un 39 % pētāmo personu ziņoja par ≥ 1 vidēji smagu/smagu HOPS paasinājumu.

Mirstība jebkāda cēloņa dēļ bija: 6,0 % – flutikazona furoātam/vilanterolam; 6,7 % – placebo; 6,1 % – flutikazona furoātam un 6,4 % – vilanterolam. Atbilstoši kopējai iedarbībai koriģēta mirstība jebkāda cēloņa dēļ uz 100 pacientiem/gadā (%/gadā) bija: 3,1 %/gadā – flutikazona furoātam/vilanterolam; 3,5 %/gadā – placebo; 3,2 %/gadā – flutikazona furoātam un 3,4 %/gadā – vilanterolam. Ar flutikazona furoāta/vilanterola lietošanu saistītais mirstības risks būtiski neatšķīrās no placebo (RA 0,88; 95 % TI: 0,74 līdz 1,04; p=0,137), flutikazona furoāta (RA 0,96; 95 % TI: 0,81 līdz 1,15; p=0,681) un vilanterola (RA 0,91; 95 % TI: 0,77 līdz 1,09; p=0,299).

Ar flutikazona furoāta/vilanterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro notikumu saliktais risks būtiski neatšķīrās no placebo (RA 0,93; 95 % TI: 0,75 līdz 1,14), flutikazona furoāta (RA 1,03; 95 % TI: 0,83 līdz 1,28) un vilanterola (RA 0,94; 95 % TI: 0,76 līdz 1,16).

Pētījumi, salīdzinot ar salmeterola/flutikazona propionāta kombinācijām

12 nedēļu pētījumā (HZC113107) HOPS pacientiem gan flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogrami, lietoti vienreiz dienā no rīta, gan salmeterola/FP 50/500 mikrogrami, lietoti divreiz dienā, uzlaboja plaušu funkciju, salīdzinot ar sākumstāvokli. Izsvērtā vidējā 0-24 stundu FEV₁ koriģētais vidējais pieaugums terapijas iespaidā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 130 ml (flutikazona furoāts/vilanterols) un 108 ml (salmeterols/FP), kas apliecināja vispārējo plaušu funkcijas uzlabošanu 24 stundu periodā abu terapijas veidu gadījumā. Koriģētā vidējā atšķirība 22 ml (95 % TI: -18, 63 ml) starp terapijas grupām nebija statistiski nozīmīga (p = 0,282). Koriģētās vidējās zāļu darbības laika beigu FEV₁ izmaiņas 85. dienā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 111 ml flutikazona furoāta/vilanterola grupā un 88 ml salmeterola/FP grupā; 23 ml (95 % TI: -20, 66) atšķirība starp ārstēšanas grupām nebija ne klīniski, ne statistiski nozīmīga (p = 0,294). Nav veikti salīdzinoši pētījumi ar salmeterolu/FP vai ar citiem reģistrētiem bronhodilatatoriem, lai atbilstoši salīdzinātu ietekmi uz HOPS paasinājumiem.

Pediātriskā populācija

Astma

Vienreiz dienā lietota flutikazona furoāta (FF)/vilanterola (VI) efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar vienreiz dienā lietota FF efektivitāti un drošumu, ārstējot astmu 5–11 gadus veciem pediātriskiem pacientiem, ir novērtēts 24 nedēļu ilgā randomizētā dubultmaskētā daudzcentru klīniskajā pētījumā,

pēc kura bija vienu nedēļu ilgs novērošanas periods (HZA107116), iesaistot 673 pacientus, kuriem bija nekontrolēta astma un kuri lietoja inhalējamus kortikosteroīdus.

Visas pētāmās personas vismaz četras nedēļas pirms 1. vizītes saņēma stabilu astmas terapiju (ar īslaicīgas darbības bēta agonistu vai īslaicīgas darbības muskarīna antagonistu inhalācijām kombinācijā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (IKS)). Pielietotās terapijas laikā pacientiem bija simptomi, t. i., viņu astma netika kontrolēta.

Pētāmās personas tika ārstētas ar 46/22 mikrogramu flutikazona furoāta/vilanterola devām (337 pacienti) vai 46 mikrogramu flutikazona furoāta devām (336 pacienti). Diviem pacientiem, pa vienam no katras grupas, nebija iespējams novērtēt efektivitāti.

Primārais mērķa kritērijs bija vidējās ārstēšanas perioda 1.–12. nedēļā novērotās sākotnējās maksimālās izelpas plūsmas (PEF) pārmaiņas no rīta pirms devas ievadīšanas, kas tika reģistrēta katru dienu pacienta elektroniskajā dienasgrāmatā (atšķirība starp FF/VI kombinācijas un FF lietošanu). 5–11 gadus veco pacientu populācijā būtisks sekundārais mērķa kritērijs bija to 24 stundu periodu, kad netika lietotas glābšanas zāles, sākotnējā skaita procentuālās pārmaiņas 1.–12. nedēļā. Starp FF/VI 46/22 mikrogramu devu un FF 46 mikrogramu devu efektivitātes atšķirību nebija (skatīt 3. tabulu). Šajā pētījumā netika identificētas jaunas drošuma problēmas.

3. tabula. Pētījumā HZA107116 novērotie ar primāro un būtisko sekundāro mērķa kritēriju saistītie rezultāti

1.–12. nedēļa	Flutikazona furoāts/vilanterols* n = 336	Flutikazona furoāts* n = 335
Primārais vērtēšanas kritērijs		
Sākotnējās AM PEF pārmaiņas (l/min)		
MK vidējās pārmaiņas (SN)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Terapeitiskā atšķirība (FF/VI, salīdzinot ar FF) (95 % TI), p vērtība	3,2 (-2,0, 8,4), p = 0,228	
Būtiskais sekundārais mērķa kritērijs		
24 stundu periodu, kad netika lietotas glābšanas zāles, sākotnējā skaita procentuālās pārmaiņas		
MK vidējās pārmaiņas (SN)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Terapeitiskā atšķirība (FF/VI, salīdzinot ar FF) (95 % TI), p vērtība	1,3 (-3,6, 6,2), p = 0,614	

* Pacienti reizi dienā saņēma vai nu 46/22 mikrogramus FF/VI, vai 46 mikrogramus FF.

MK – mazākie kvadrāti; SN – standartnovirze, TI – ticamības intervāls, n – analizējamo pacientu skaits (visa ITT: 337 FF/VI grupā pret 336 FF grupā)

Hroniska obstruktīva plaušu slimība

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Relvar Ellipta visās pediatrikās populācijās apakšgrupās HOPS indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Flutikazona furoāta un vilanterola, lietota inhalācijās flutikazona furoāta/vilanterola preparāta veidā, absolūtā biopieejamība vidēji bija attiecīgi 15,2 % un 27,3 %. Gan flutikazona furoāta, gan vilanterola perorālā biopieejamība bija zema – vidēji attiecīgi 1,26 % un <2 %. Ņemot vērā šo zemo perorālo biopieejamību, sistēmiska flutikazona furoāta un vilanterola iedarbība pēc ievadīšanas inhalācijas veidā notiek galvenokārt plaušās ievadītās inhalētās devas daļas uzsūkšanās dēļ.

Izklīde

Pēc ievadīšanas intravenozi gan flutikazona furoāts, gan vilanterols plaši izkļiedējas – vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi 661 l un 165 l.

Gan flutikazona furoāts, gan vilanterols maz saistās ar eritrocītiem. *In vitro* flutikazona furoāta un vilanterola saistīšanās ar plazmas proteīniem cilvēka plazmā bija izteikta – vidēji attiecīgi > 99,6 % un 93,9 %. Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem *in vitro* saistīšanās apjoms ar plazmas proteīniem nemazinājās.

Flutikazona furoāts un vilanterols ir P glikoproteīna (P-gp) substrāti, taču uzskata, ka vienlaicīga flutikazona furoāta/vilanterola un P-gp inhibitoru lietošana nevarētu ietekmēt flutikazona furoāta vai vilanterola sistēmisko iedarbību, jo abas ir labi absorbētas molekulas.

Biotransformācija

Saskaņā ar *in vitro* datiem, galvenos flutikazona furoāta un vilanterola metabolisma ceļus cilvēka organismā galvenokārt mediē enzīms CYP3A4.

Flutikazona furoāts galvenokārt tiek metabolizēts S-fluormetilkarbotioāta grupas hidrolīzes ceļā līdz metabolītiem ar nozīmīgi mazāku kortikosteroīdo aktivitāti. Vilanterols galvenokārt tiek metabolizēts O-dezalkilācijas ceļā līdz vairākiem metabolītiem ar nozīmīgi mazāku β_{1} un β_{2} agonista aktivitāti.

Eliminācija

Pēc perorālas lietošanas flutikazona furoāts no cilvēka organisma tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā, metabolītus izvadot gandrīz tikai ar izkārnījumiem; ar urīnu izdalās <1 % konstatētās radioaktīvās devas.

Pēc perorālas lietošanas vilanterols tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā, metabolītiem izdaloties urīnā un izkārnījumos attiecīgi aptuveni 70 % un 30 % radioaktīvās devas apmērā, kas noteikts ar cilvēkiem veiktā radioaktīvi iezīmētas vielas iekšējās lietošanas pētījumā. Šķietamais vilanterola eliminācijas pusperiods no plazmas pēc vienas flutikazona furoāta/vilanterola inhalācijas vidēji bija 2,5 stundas. Efektīvais uzkrātā vilanterola eliminācijas pusperiods, kas noteikts atkārtotu vilanterola 25 mikrogramu devu inhalāciju ievadīšanā, ir 16,0 stundas pētāmām personām ar astmu un 21,3 stundas pētāmām personām ar HOPS.

Pediātriskā populācija

Pusaudžiem (12 gadus veciem un vecākiem) devu neiesaka pielāgot.

Flutikazona furoāta/vilanterola farmakokinētika, drošums un efektivitāte 5–11 gadus veciem bērniem ir pētīta, tomēr ieteikt devas nav iespējams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Flutikazona furoāta/vilanterola farmakokinētika, drošums un efektivitāte piecu gadu vecumu nesasnējušiem bērniem nav noteikta.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecuma ietekmi uz flutikazona furoāta un vilanterola farmakokinētiku noteica 3. fāzes pētījumos par HOPS un astmu. Pētāmām personām ar astmu nebija nekādu vecuma (12–84 gadi) ietekmes pazīmju uz flutikazona furoāta un vilanterola farmakokinētiku.

Nebija nekādu pierādījumu, ka pētāmām personām ar HOPS vecums ietekmētu flutikazona furoāta farmakokinētiku, taču novērotajiem pacientiem no 41 līdz 84 gadu vecumam palielinājās (37 %) vilanterola AUC₍₀₋₂₄₎. Gados vecākai pētāmāi personai (84 g.v.) ar mazu ķermeņa masu (35 kg) vilanterola paredzamais AUC₍₀₋₂₄₎ bija par 35 % lielāks nekā populācijā noteiktais (60 g.v. pētāmām personām ar HOPS un ķermeņa masu 70 kg), bet C_{max} nemainījās. Šīm atšķirībām nevarētu būt klīniskas nozīmes.

Gados vecākām pētāmām personām ar astmu un gados vecākām pētāmām personām ar HOPS neiesaka pielāgot devu.

Nieru darbības traucējumi

Flutikazona furoāta/vilanterola klīniskās farmakoloģijas pētījumā atklāts, ka smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) neizraisa nozīmīgi lielāku flutikazona furoāta vai vilanterola kopējo iedarbību vai izteiktāku kortikosteroīdu vai bēta₂ agonistu sistēmisko iedarbību nekā veselām pētāmajām personām.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Hemodialīzes ietekme nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pēc atkārtotu flutikazona furoāta/vilanterola devu lietošanas 7 dienas pētāmajām personām ar aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) palielinājās flutikazona furoāta sistēmiskā iedarbība (līdz trim reizēm, izsakot $AUC_{(0-24)}$), salīdzinot ar veselām pētāmajām personām. Flutikazona furoāta sistēmiskās iedarbības palielināšanās pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; flutikazona furoāts/vilanterols 184/22 mikrogrami) bija saistīta ar kortizola līmeņa pazemināšanos serumā par vidēji 34 %, salīdzinot ar veselām pētāmajām personām. Pēc devas normalizēta flutikazona furoāta sistēmiskā iedarbība pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija līdzīga (B vai C pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Pēc atkārtotu flutikazona furoāta/vilanterola devu lietošanas 7 dienas pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vilanterola sistēmiskā iedarbība (C_{max} and AUC) nozīmīgi nepalielinājās.

Flutikazona furoāta/vilanterola kombinācijai pētāmajām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (vilanterols, 22 mikrogrami) vai ar smagiem aknu darbības traucējumiem (vilanterols, 12,5 mikrogrami) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz bēta adrenerģisko sistēmisko iedarbību (pulsu vai kālija līmeni serumā), salīdzinot ar veselām pētāmajām personām.

Citas īpašas pacientu grupas

Astmas pētījumos noteiktais flutikazona furoāta $AUC_{(0-24)}$ Austrumāzijas, Japānas un Dienvidaustrumāzijas pētāmajām personām (12 – 13 % pētāmo personu) bija vidēji par 33 % – 53 % lielāks nekā citu rasu pārstāvju

grupās. Tomēr nebija nekādu pierādījumu, ka lielākā sistēmiskā iedarbība šajā populācijā būtu saistīta ar lielāku ietekmi uz 24 stundu kortizola izvadīšanu urīnā. Vidēji vilanterola C_{max} asiātu izcelsmes pētāmajām personām paredzama par 220 – 287 % lielāka un $AUC_{(0-24)}$ – līdzīgs kā pētāmajām personām no citu rasu pārstāvju grupām. Taču nebija nekādu pierādījumu, ka šī lielākā vilanterola C_{max} radītu klīniski nozīmīgu ietekmi uz sirdsdarbības ātrumu.

HOPS pētījumos noteiktais flutikazona furoāta $AUC_{(0-24)}$ Austrumāzijas, Japānas un Dienvidaustrumāzijas pētāmajām personām (13 – 14 % pētāmo personu) bija vidēji par 23 % – 30 % lielāks nekā baltās rases pētāmajām personām. Tomēr nebija nekādu pierādījumu, ka lielākā sistēmiskā iedarbība šajā populācijā būtu saistīta ar lielāku ietekmi uz 24 stundu kortizola izvadīšanu urīnā. Rasei nebija nekādas ietekmes uz vilanterola farmakokinētiskajiem raksturlielumiem pētāmajām personām ar HOPS.

Dzimums, ķermeņa masa un KMI

Nebija nekādu pierādījumu, ka dzimums, ķermeņa masa vai KMI (ķermeņa masas indekss) ietekmētu flutikazona furoāta farmakokinētiku, ņemot vērā 3. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi 1213 pētāmajām personām ar astmu (712 sievietes) un 1225 pētāmajām personām ar HOPS (392 sievietes).

Nebija nekādu pierādījumu, ka dzimums, ķermeņa masa vai \dot{V}_{O_2} ietekmētu vilanterola farmakokinētiku, ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi 856 pētāmajām personām ar astmu (500 sievietēm) un 1091 pētāmajai personai ar HOPS (340 sievietēm).

Deva nav jāpielāgo atkarībā no dzimuma, ķermeņa masas vai \dot{V}_{O_2} .

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos tika konstatēta tā pati flutikazona furoāta un vilanterola farmakoloģiskā un toksikoloģiskā iedarbība, kas parasti raksturīga vai nu glikokortikosteroīdiem, vai β_2 agonistiem. Flutikazona furoāta lietošana apvienojumā ar vilanterolu neradīja nekādu nozīmīgu jaunu toksicitāti.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Flutikazona furoāts

Flutikazona furoāts standarta pētījumu sērijā nebija genotoksisks, kā arī nebija kancerogēns visu dzīves laiku veiktos inhalācijas pētījumos žurkām un pelēm līdzīgā koncentrācijā, kāda ir maksimālo ieteikto devu lietošanas gadījumā cilvēkam, saskaņā ar AUC mērījumiem.

Vilanterola trifēnāts

Ģenētiskās toksicitātes pētījumos vilanterols (alfa-fenilcinnamāta veidā) un trifēniletikskābe nebija genotoksiska, kas liecina, ka vilanterols (trifēnāta veidā) nav genotoksiski bīstams cilvēkam.

Atbilstoši atradēm citu β_2 agonistu lietošanas gadījumā, visu dzīves laiku veiktos inhalācijas pētījumos vilanterola trifēnāts izraisīja proliferatīvu ietekmi uz žurku un peļu mātīšu reproduktīvajiem orgāniem un žurku hipofīzi. AUC mērījumos noteiktā koncentrācijā, kas attiecīgi 1,2 un 30 reizes pārsniedza ar maksimālo ieteikto devu sasniegto koncentrāciju cilvēkiem, žurkām un pelēm nepalielinājās audzēju sastopamība.

Toksiska ietekme uz reprodukcijas spēju un attīstību

Flutikazona furoāts

Ietekme žurkām, kas novērota pēc flutikazona furoāta lietošanas inhalācijās kombinācijā ar vilanterolu, bija līdzīga tai, kas novērota tikai flutikazona furoāta lietošanas gadījumā. Flutikazona furoāts žurkām un trušiem nebija teratogēns, taču mātītei toksiskās devās aizkavēja žurku attīstību un trušu mātītēm izraisīja abortu. AUC mērījumos noteikta koncentrācija, kas aptuveni 3 reizes pārsniedza ar maksimālo ieteikto devu sasniegto koncentrāciju cilvēkiem, žurku attīstību neietekmēja.

Vilanterola trifēnāts

Vilanterola trifēnāts nebija teratogēns žurkām. Inhalācijas pētījumos trušiem vilanterola trifēnāts izraisīja iedarbību, kas līdzinājās citu β_2 agonistu lietošanas gadījumā novērotajai (aukslēju šķeltne, vaļēji plakstiņi, krūškaula saaugšana un locekļu izliekums/sagriešanās). Ievadot subkutāni, nebija nekādas ietekmes, ja AUC mērījumos noteiktā koncentrācija 84 reizes pārsniedza ar maksimālo ieteikto devu sasniegto koncentrāciju cilvēkiem.

Ne flutikazona furoātam, ne vilanterola trifēnātam nebija nevēlamas ietekmes uz žurku auglību un prenatalo un postnatalo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc tvertnes atvēršanas un lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Ja uzglabā ledusskapī, inhalators pirms lietošanas vismaz vienu stundu jāpatur istabas temperatūrā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzrakstīt paredzētajā vietā uz uzlīmes datumu, kad inhalators ir jāizmet. Datums jāuzraksta tūlīt pēc inhalatora izņemšanas no tvertnes.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Elipīta inhalators sastāv no gaiši pelēka korpusa, dzeltena iemutņa vāciņa un devu skaitītāja. Inhalators iepakots folijas lamināta tvertnē, kurā ir mitruma saistītāja silikagela paciņa. Tvertne aizvalcēta ar noplēšamu folijas vāciņu.

Inhalators ir ierīce no dažādiem materiāliem – polipropilēna, augsta blīvuma polietilēna, polioksimetilēna, polibutilēna tereftalāta, akrilnitrilbutadiēna stirola, polikarbonāta un nerūsoša tērauda.

Inhalatorā ir divas alumīnija folijas lamināta blisteru plāksnītes ar 14 vai 30 devām (14 vai 30 dienām).

Iepakojuma lielums: 14 vai 30 devu inhalators. Vairāku kastīšu iepakojums ar 3 x 30 devu inhalatoriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 13. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 184 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katras inhalācijas izdalītajā devā (devā, kas izdalās no iemutņa) ir 184 mikrogrami flutikazona fuoroāta (*Fluticasoni fuoroas*) un 22 mikrogrami vilanterola (*Vilanterolum*) (trifenatāta veidā). Tas atbilst iepriekš nodalītajai devai - 200 mikrogramiem flutikazona fuoroāta un 25 mikrogramiem vilanterola (trifenatāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā izdalītajā devā ir aptuveni 25 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris, dozēts

Balts pulveris gaiši pelēkā inhalatorā (Ellipta) ar dzeltenu iemutņa vāciņu un devu skaitītāju.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bronhiālā astma

Relvar Ellipta indicēts regulārai bronhiālās astmas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kad piemērota kombinētu zāļu (ilgstošas darbības bēta₂ agonista un inhalējamā kortikosteroīda) lietošana:

- pacientiem, kuriem slimība nav pietiekami kontrolēta ar inhalējamiem kortikosteroīdiem un īslaicīgas darbības bēta₂ agonista lietošanu “pēc vajadzības”;
- pacientiem, kuriem slimība jau ir pietiekami kontrolēta, lietojot inhalējamu kortikosteroīdu un ilgstošas darbības bēta₂ agonistu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Astma

Pacientiem ar astmu jālieto tāda stipruma Relvar Ellipta, kas satur slimības smaguma pakāpei atbilstošu flutikazona fuoroāta (FF) devu. Ārstam jāzina, ka astmas slimniekiem 100 mikrogrami flutikazona fuoroāta (FF) vienreiz dienā ir aptuveni ekvivalenti 250 mikrogramiem flutikazona propionāta (FP) divreiz dienā, savukārt 200 mikrogrami FF vienreiz dienā ir aptuveni ekvivalenti 500 mikrogramiem FP divreiz dienā.

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem nepieciešama maza vai vidēja inhalējamo kortikosteroīdu deva kombinācijā ar ilgstošas darbības bēta₂ agonistu, sākumdeva ir viena Relvar Ellipta 92/22 mikrogramu inhalācija vienreiz dienā. Ja pacientiem Relvar Ellipta 92/22 mikrogrami

nenodrošina pietiekamu kontroli, devu var palielināt līdz 184/22 mikrogramiem, kas var uzlabot astmas kontroli.

Veselības aprūpes speciālistam regulāri jāpārbauda pacientu stāvoklis, lai lietotā flutikazona furoāta/vilanterola deva būtu optimāla un tiktu mainīta tikai pēc ārsta ieteikuma. Deva jāitrē līdz mazākajai devai, kas nodrošina efektīvu simptomu kontroli.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogrami lietojami pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem nepieciešama lielāka inhalējamo kortikosteroīdu deva kombinācijā ar ilgstošas darbības bēta₂ agonistu.

Pacientiem plaušu funkcija parasti uzlabojas 15 minūšu laikā pēc Relvar Ellipta inhalēšanas. Tomēr pacienti ir jāinformē, ka, lai nodrošinātu astmas simptomu kontroli, zāles jālieto regulāri katru dienu un ārstēšana jāturpina, pat ja nav simptomu.

Ja simptomi parādās laikā starp devu lietošanām, tūlītējam atvieglojumam jālieto inhalējams ātras iedarbības bēta₂ agonists.

Maksimālā ieteicamā Relvar Ellipta deva ir 184/22 mikrogrami vienreiz dienā.

Bērni līdz 12 gadu vecumam

Relvar Ellipta lietošanas drošums un efektivitāte astmas indikācijai bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, nav noskaidrota.

Relvar Ellipta nav paredzēts lietošanai bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Šajā pacientu grupā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem parādīja flutikazona furoāta sistēmiskās iedarbības (gan C_{max}, gan AUC) palielināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, lietojot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo viņiem var būt lielāks ar kortikosteroīdiem saistītu sistēmisku nevēlamu blakusparādību risks.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem maksimālā deva ir 92/22 mikrogrami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Relvar Ellipta lietojams tikai inhalācijām caur muti.

Tas jālieto katru dienu vienā un tai pašā laikā.

Gala lēmums par lietošanu vakarā vai no rīta jāpieņem ārstam.

Pēc inhalācijas pacientam jāizskalo mute ar ūdeni, to nenorijot.

Ja ir aizmirsta deva, nākamā deva jālieto nākamajā dienā parastajā laikā.

Ja inhalatoru glabā ledusskapī, tas pirms lietošanas vismaz vienu stundu jāpatur istabas temperatūrā.

Lietojot inhalatoru pirmo reizi, nav nekādas nepieciešamības pārbaudīt, vai tas darbojas labi, un kādā īpašā veidā sagatavot to lietošanai. Jāievēro norādījumi par secīgo rīcību.

Elipša inhalators iepakots tvertnē, kurā ir desikanta paciņa, kas mazina mitrumu. Mitruma saistītāja paciņa ir jāizmet — to nedrīkst atvērt, ēst vai ieelpot.

Pacientus jābrīdina neatvērt tvertni līdz brīdim, kamēr viņi ir gatavi inhalēt zāļu devu.

Kad inhalatoru izņem no tvertnes, tas ir aizvērtā stāvoklī. Uz inhalatora uzlīmes paredzētajā vietā ir jāuzraksta „Izmest līdz” datums. „Izmest līdz” datums ir 6 nedēļas pēc tvertnes atvēršanas datuma. Pēc šī datuma inhalatoru vairs nedrīkst lietot. Tvertni var izmest tūlīt pēc tās atvēršanas.

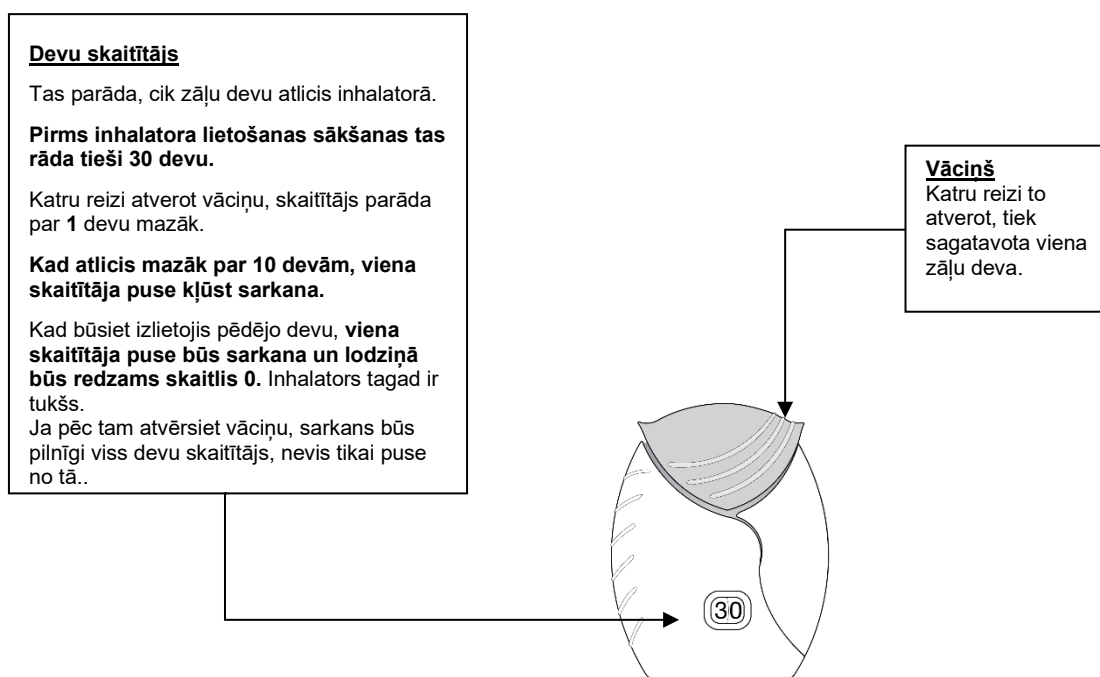
Turpmāk sniegtie norādījumi par secīgo rīcību ar 30 devu (zāles 30 dienām) Elipša inhalatoru attiecas arī uz 14 devu (zāles 14 dienām) Elipša inhalatoru.

Norādījumi par lietošanu

1. Izlasiet šo, pirms sākat

Ja inhalatora vāciņu atver un aizver, neinhālējot zāles, deva būs zaudēta. Zaudētā deva tiks droši saglabāta inhalatorā, taču to vairs nevarēs inhalēt.

Nav iespējams vienā inhalācijā nejausi inhalēt pārāk daudz zāļu vai dubultu devu.

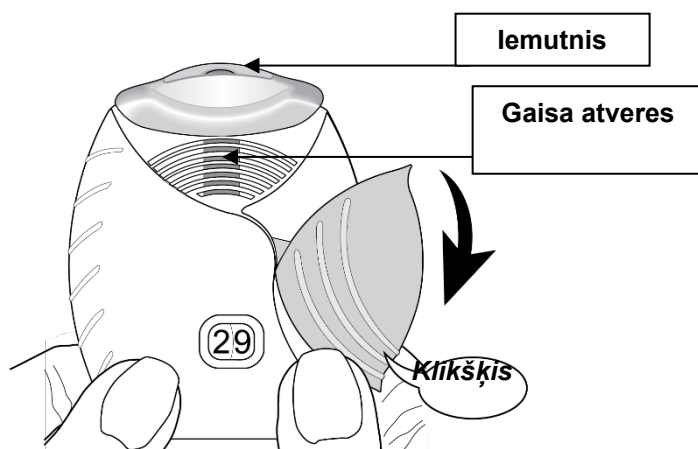


2. Devas sagatavošana

Atveriet vāciņu, kad esat gatavs inhalēt devu. Inhalators nav jākrata.

Slidiniet vāciņu uz leju, līdz dzirdams klikšķis. Tagad zāles ir gatavas inhalēšanai.

To apstiprina devu skaitītāja rādījums, kas samazinās par 1 devu. Ja devu skaitītāja rādījums nesamazinās, kad dzirdams klikšķis, inhalators zāles neizdalīs, un tas ir jāaznes atpakaļ farmaceitam un jālūdz viņa padoms.



3. Kā inhalēt zāles

Inhalators jātur attālu no mutes un jāizdara tik dziļa izelpa, ciktāl tā ir komfortabla, tomēr nedrīkst izelpot inhalatorā.

Iemutnis jāieliek starp lūpām, un tām iemutnis cieši jāaptver. Inhalatora lietošanas laikā nedrīkst ar pirkstiem aizsegt gaisa atveres.

- Lai inhalētu, jāizdara viena ilga, vienmērīga un dziļa ieelpa. Pēc tam iespējami ilgi jāaiztur elpa (vismaz 3-4 sekundes).
- Attāliniet inhalatora iemutni no mutes.
- Lēnām un mierīgi izelpojiet.



Inhalācijas brīdī Jūsu lūpām jāaptver iemutņa kontūra.

Neaizklājiet ar pirkstiem gaisa atveres.

Pat tad, kad inhalators tiek lietots pareizi, zāles var nebūt ne sagaršojamas, ne sajūtamas.

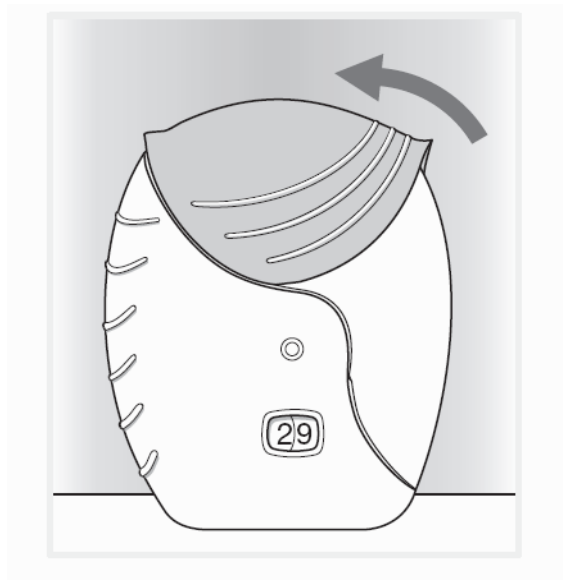
Pirms vāciņa aizvēršanas inhalatora iemutni var iztīrīt ar sausu drāniņu.

4. Aizveriet inhalatoru un izskalojiet muti

Slidīniet vāciņu uz augšu līdz atdurei, pārsedzot iemutni.

Pēc inhalatora lietošanas izskalojiet muti ar ūdeni, to nenorijot.

Tā Jūs mazināsiet blakusparādību – mutes vai rīkles iekaisuma – iespējamību.



4.3. **Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. **Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Slimības pastiprināšanās

Flutikazona furoātu/vilanterolu nedrīkst lietot akūtu astmas simptomu ārstēšanai, jo tad nepieciešams īslaicīgas darbības bronhodilatators. Ja īslaicīgas darbības bronhodilatatora lietošana simptomu mazināšanai kļūst biežāka, tas liecina par slimības kontroles pasliktināšanos, un ārstam pacients ir jāizmeklē.

Pacienti nedrīkst pārtraukt astmas ārstēšanu ar flutikazona furoātu/vilanterolu bez ārsta ziņas, jo pēc lietošanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Ārstēšanas laikā ar flutikazona furoātu/vilanterolu iespējamās ar astmu saistītas blakusparādības un paasinājumi. Pacienti jānorāda turpināt ārstēšanu, bet lūgt padomu ārstam, ja pēc Relvar Ellipta lietošanas uzsākšanas netiek panākta astmas simptomu kontrole vai simptomi pastiprinās.

Paradoksālas bronhu spazmas

Pēc devas ievadīšanas iespējamās paradoksālas bronhu spazmas ar tūlītēju sēkšanas pastiprināšanos. Tās ir nekavējoties jāārstē ar īslaicīgas darbības bronhodilatatoru. Relvar Ellipta lietošana jāpārtrauc nekavējoties, pacients jāizmeklē un nepieciešamības gadījumā jāsaņem alternatīva terapija.

Kardiovaskulārā ietekme

Lietojot tādas simpatomimētiskas zāles kā Relvar Ellipta, iespējami kardiovaskulāri traucējumi, tai skaitā sirds aritmijas, piemēram, supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistolē. Placebo kontrolētā

pētījumā personām ar mērenu HOPS un kādu kardiovaskulāru slimību anamnēzē vai palielinātu kardiovaskulāru slimību risku, pacientiem, kuri saņēma flutikazona furoātu/vilanterolu, nepalielinājās kardiovaskulāro notikumu risks, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Tomēr pacientiem ar smagu kardiovaskulāru slimību, sirds ritma traucējumiem, tireotoksikozi, nenovērstu hipokaliēmiju vai noslieci uz zemu kālija līmeni serumā flutikazona furoāts/vilanterols jālieto uzmanīgi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto 92/22 mikrogramu deva, raugoties, vai nerodas sistēmiskas, ar kortikosteroīdu lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sistēmiska kortikosteroīdu iedarbība

Sistēmiskā iedarbība iespējama visiem inhalējamajiem kortikosteroīdiem, galvenokārt lietojot lielas devas ilgstošā laika periodā; šī iedarbība ir daudz retāka nekā lietojot perorālos kortikosteroīdus. Iespējamie sistēmiskie efekti var būt Kušinga sindroms, kušingoīdas iezīmes, virsnieru nomākums, kaulu minerālā blīvuma samazināšanās, augšanas aizture bērniem un pusaudžiem, katarakta un glaukoma, un vēl retāk – virkne psihisku un uzvedības traucējumu, to vidū psihomatora hiperaktivitāte, miega traucējumi, nemiers, depresija vai agresivitāte (īpaši bērniem).

Pacientiem ar plaušu tuberkulozi un pacientiem ar hronisku vai neārstētu infekciju flutikazona furoāts/vilanterols jālieto piesardzīgi.

Redzes traucējumi

Lietojot kortikosteroīdus sistēmiski un vietēji, iespējami ziņojumi par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta nosūtīšana pie oftalmologa, lai tiktu izvērtēti iespējamie cēloņi, tādi kā katarakta, glaukoma vai retas slimības, piemēram, centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par kuru ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un vietējas lietošanas.

Hiperglikēmija

Saņemti ziņojumi par glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs diabēta slimniekiem, kas jāņem vērā, parakstot šīs zāles pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē.

Pneimonija HOPS slimniekiem

Inhalējamus kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērots palielināts pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, biežums. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Pārliecinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jāsaģlabā modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (KMI) un smaga HOPS.

Pneimonija astmas slimniekiem

Pneimonijas sastopamība astmas slimniekiem, lietojot lielāku devu, bija bieža. Pneimonijas sastopamība astmas slimniekiem, kuri lietoja 184/22 mikrogramus flutikazona furoāta/vilanterola,

skaitliski bija lielāka nekā tiem, kuri lietoja 92/22 mikrogramus flutikazona furoāta/vilanterola vai placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nekādi riska faktori netika atklāti.

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību, ko mediētu flutikazona furoāts/vilanterols klīniskās devās, mazās koncentrācijas dēļ plazmā pēc devas inhalācijas uzskata par maz ticamu.

Mijiedarbība ar bēta blokatoriem

Bēta₂ adrenoblokatori var pavājināt vai neitralizēt bēta₂ adrenerģisko agonistu iedarbību. Jāvairās no vienlaicīgas gan neselektīvo, gan selektīvo bēta₂ adrenoblokatoru lietošanas, ja vien tas nav noteikti nepieciešams.

Mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem

Gan flutikazona furoāts, gan vilanterols tiek ātri izvadīts no organisma plaša pirmā loka metabolisma ceļā, ko mediē aknu enzīms CYP3A4.

Jāievēro piesardzība, lietojot kopā ar spēcīgiem CYP 3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, ritonavīru vai kobicistatu saturošām zālēm), jo iespējama gan flutikazona furoāta, gan vilanterola sistēmiskās iedarbības palielināšanās. No vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver palielināto risku, ka radīsies sistēmiskas kortikosteroīdu izraisītas nevēlamas blakusparādības, un šādos gadījumos pacienti jānovēro attiecībā uz sistēmiskām kortikosteroīdu izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Veseliem brīvprātīgajiem tika veikts atkārtotu devu CYP3A4 zāļu mijiedarbības pētījums ar flutikazona furoāta/vilanterola kombināciju (184/22 mikrogramiem) un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu (400 mg). Vienlaicīgā lietošana palielināja vidējo flutikazona furoāta $AUC_{(0-24)}$ un C_{max} par attiecīgi 36 % un 33 %. Flutikazona furoāta iedarbības palielināšanās bija saistīta ar 0-24 stundu izsvērtā vidējā kortizola līmeņa pazemināšanos par 27 %. Vienlaicīga lietošana palielināja vidējo vilanterola $AUC_{(0-t)}$ un C_{max} par attiecīgi 65 % un 22 %. Vilanterola iedarbības palielināšanās nebija saistīta ar pastiprinātu bēta₂ agonista sistēmisko ietekmi uz pulsu, kālija līmeni asinīs vai QTcF intervālu.

Mijiedarbība ar P glikoproteīna inhibitoriem

Gan flutikazona furoāts, gan vilanterols ir P glikoproteīna (P-gp) substrāti. Veselām pētāmām personām klīniskās farmakoloģijas pētījumā ar vienlaikus lietotu vilanterolu un spēcīgu P-gp un vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru verapamilu nekonstatēja nekādu nozīmīgu ietekmi uz vilanterola farmakokinētiku. Klīniskās farmakoloģijas pētījumi ar specifisku P-gp inhibitoru un flutikazona furoātu nav veikti.

Simptomimētiskas zāles

Citu simptomimētisku zāļu vienlaicīga lietošana (atsevišķi vai kombinētas terapijas ietvaros) var pastiprināt flutikazona furoāta/vilanterola nevēlamās blakusparādības. Relvar Ellipta nedrīkst lietot kopā ar citiem ilgstošas darbības bēta₂ adrenerģiskajiem agonistiem vai zālēm, kuru sastāvā ir ilgstošas darbības bēta₂ adrenerģiskie agonisti.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti koncentrācijā, kas neatbilst klīniskajai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav datu par flutikazona furoāta un vilanterola trifēnāta lietošanu grūtniecēm vai to ir maz.

Flutikazona furoāta/vilanterola lietošanu grūtniecēm drīkst apsvērt tikai tad, ja paredzamais ieguvums mātei ir lielāks nekā iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Nav pietiekami daudz informācijas par flutikazona furoāta un vilanterola trifēnāta un/vai to metabolītu izdalīšanos mātes pienā. Taču citi kortikosteroīdi un bēta₂ agonisti ir atklāti mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku ar krūti barotam jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt.

Jāpieņem lēmums, vai pārtraukt zīdīšanu vai flutikazona furoāta/vilanterola terapiju, ņemot vērā zīdīšanas nozīmi bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Fertilitātes datu cilvēkam nav. Pētījumos dzīvniekiem flutikazona furoāta/vilanterola trifēnāta ietekme uz auglību netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Flutikazona furoāts un vilanterols neietekmē vai tikai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Ar flutikazona furoāta/vilanterola lietošanu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamības noteikšanai tika izmantoti lielu astmas un HOPS klīnisko pētījumu dati. Klīniskās izstrādes astmas programmā integrētajā nevēlamo blakusparādību vērtējumā bija iekļauti kopumā 7034 pacienti. Klīniskās izstrādes HOPS programmā integrētajā nevēlamo blakusparādību vērtējumā bija iekļautas kopumā 6237 pētāmās personas.

Biežāk ziņotās flutikazona furoāta un vilanterola lietošanas nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes un nazofaringīts. Lietošanas drošuma raksturojums astmas un HOPS slimniekiem bija līdzīgs, izņemot pneimoniju un lūzumus. Klīniskajos pētījumos pneimoniju un lūzumus biežāk konstatēja HOPS pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai un biežumam. Biežuma klasifikācijai izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as)	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija* (HOPS slimniekiem) Augšējo elpceļu infekcija Bronhīts Gripa Mutes un rīkles kandidoze	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse, angioedēma, izsitumi un nātrene	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija	Retāk
Psihiskie traucējumi	Trauksme	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Trīce	Ļoti bieži Reti
Acu bojājumi	Neskaidra redze (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Ekstrasistolē Sirdsklauves Tahikardija	Retāk Reti Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nazofaringīts Orofaringeālas sāpes Sinusīts Faringīts Rinīts Klepus Disfonija Paradoksālas bronhu spazmas	Ļoti bieži Bieži Reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija Muguras sāpes Lūzumi** Muskuļu spazmas	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži

*, ** Skatīt tālāk „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Pneimonija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Divu atkārtotu vienu gadu ilgu pētījumu integrētā analizē par vidēji smagas un smagas HOPS slimniekiem (vidējais paredzamais FEV1 skrīninga brīdī pēc bronhodilatatora lietošanas – 45 %, standartnovirze (SN) – 13 %) ar slimības paasinājumu iepriekšējā gadā (n = 3255) pneimonijas gadījumu skaits 1000 pacientgados bija 97,9 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 85,7 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 42,3 gadījumi VI 22 mikrogramu grupā. Atbilstošais smagas pneimonijas gadījumu skaits 1000 pacientgados bija attiecīgi 33,6, 35,5 un 7,6 gadījumi, savukārt atbilstošais nopietnas pneimonijas gadījumu skaits 1000 pacientgados bija 35,1 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 42,9 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 12,1 gadījums VI 22 mikrogramu grupā. Pēc ekspozīcijas koriģētais letālu pneimonijas gadījumu skaits bija 8,8 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 1,5 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 0 gadījumu VI 22 mikrogramu grupā.

Placebo kontrolētā pētījumā (SUMMIT) personām ar vidēji smagu HOPS (vidējais FEV₁ procentos skrīninga brīdī pēc bronhodilatatora lietošanas – 60 %, SN 6 %) un kādu kardiovaskulāru slimību anamnēzē vai palielinātu kardiovaskulāru slimību risku, pneimonijas sastopamība FF/VI, FF, VI un placebo grupās bija: nevēlamas blakusparādības (6 %; 5 %; 4 % un 5 %); nopietnas nevēlamas blakusparādības (3 %; 4 %; 3 % un 3 %); apstiprināti pneimonijas izraisīti nāves gadījumi zāļu lietošanas laikā (0,3 %; 0,2 %; 0,1 % un 0,2 %); atbilstoši kopējai iedarbībai koriģētie rādītāji (uz 1000 terapijas gadiem) bija attiecīgi: nevēlamas blakusparādība (39,5; 42,4; 27,7 un 38,4); nopietnas nevēlamas blakusparādības (22,4; 25,1; 16,4 un 22,2); apstiprināti pneimonijas izraisīti nāves gadījumi zāļu lietošanas laikā (1,8; 1,5; 0,9 un 1,4).

11 astmas pētījumu integrētā analīzē (7034 pacienti) pneimonijas sastopamība 1000 pacientgados bija 18,4 gadījumi FF/VI 184/22 mikrogramu grupā, 9,6 gadījumi FF/VI 92/22 mikrogramu grupā un 8,0 gadījumi placebo grupā.

**Lūzumi

Divos atkārtotos 12 mēnešu pētījumos, kur kopā bija iekļauti 3255 HOPS pacienti, kaulu lūzumu sastopamība kopumā visās ārstēšanas grupās bija maza, un tā bija lielāka visās Relvar Eliipta grupās (2 %), salīdzinot ar vilanterola 22 mikrogramu grupu (<1 %). Lai arī Relvar Eliipta grupās bija vairāk lūzumu nekā vilanterola 22 mikrogramu grupā, tipiskie ar kortikosteroīdu lietošanu saistītie lūzumi (piemēram, muguras skriemeļu kompresijas/krūšu un jostas skriemeļu lūzumi, gūžas kaula un *acetabulum* lūzumi) radās <1 % pacientu Relvar Eliipta un vilanterola terapijas grupās.

SUMMIT pētījumā visu lūzumu sastopamība FF/VI, FF, VI un placebo grupās bija 2 % katrā no grupām; ar IKS parasti saistītie lūzumi veidoja mazāk kā 1 % katrā no grupām. Atbilstoši kopējai iedarbībai koriģētie rādītāji (uz 1000 terapijas gadiem) visiem lūzumiem bija attiecīgi 13,6; 12,8; 13,2 un 11,5. Ar IKS parasti saistīto lūzumu sastopamība bija attiecīgi 3,4; 3,9; 2,4 un 2,1.

11 astmas pētījumu integrētā analīzē (7034 pacienti) lūzumu sastopamība bija <1 %, un parasti tie bija saistīti ar traumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Flutikazona furoāta/vilanterola pārdozēšana var izraisīt atsevišķo sastāvdaļu iedarbības izraisītus simptomus, arī tos, kas novēroti citu bēta₂ agonistu pārdozēšanas gadījumā, un simptomus, kas atbilst zināmajai inhalējamam kortikosteroīdu grupas iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana

Flutikazona furoāta/vilanterola pārdozēšanai nav specifiskas ārstēšanas. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina uzturoša ārstēšana ar atbilstošu novērošanu pēc nepieciešamības.

Kardioselektīvu bēta blokādi var apsvērt tikai smagu vilanterola pārdozēšanas simptomu gadījumā, kas ir klīniski bīstami un ko nevar novērst ar atbalsta terapiju. Kardioselektīvie bēta blokatori pacientiem ar bronhu spazmām anamnēzē jālieto uzmanīgi.

Turpmākā ārstēšana jāveic atbilstoši klīniskām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar kortikosteroīdiem vai citiem līdzekļiem, izņemot antiholīnerģiskos līdzekļus, ATĶ kods: R03AK10.

Darbības mehānisms

Flutikazona furoāts un vilanterols ir divu zāļu grupu pārstāvji (sintētisks kortikosteroīds un selektīvs, ilgstošas darbības β_2 receptoru agonists).

Farmakodinamiskā iedarbība

Flutikazona furoāts

Flutikazona furoāts ir sintētisks trifluorinēts kortikosteroīds, kam ir spēcīga pretiekaisuma iedarbība. Precīzs darbības mehānisms, kā flutikazona furoāts iedarbojas uz astmas un HOPS simptomiem, nav zināms. Pierādīts, ka kortikosteroīdiem ir dažāda ietekme uz daudziem šūnu veidiem (piemēram, eozinofiliem leukocītiem, makrofāgiem, limfocītiem) un mediatoriem (piemēram, citokīniem un hemokīniem, kas piedalās iekaisuma reakcijā).

Vilanterola trifēnāts

Vilanterola trifēnāts ir selektīvs, ilgstošas darbības β_2 adrenerģisks agonists (*long-acting, beta₂-adrenergic agonist* - LABA).

β_2 adrenoceptoru agonistu, arī vilanterola trifēnāta, farmakoloģisko iedarbību vismaz daļēji nosaka intracelulārās adenilāta ciklāzes – enzīma, kas katalizē adenozintrifosfāta (ATF) pārveidošanos par ciklisko 3',5'-adenozinmonofosfātu (ciklisko AMF) – stimulācija. Paaugstināts cikliskā AMF līmenis izraisa bronhu gludās muskulatūras atslābināšanos un inhibē tūlītējās hipersensitivitātes mediatoru atbrīvošanos no šūnām, īpaši no tuklajām šūnām.

Starp kortikosteroīdiem un LABA notiek molekulāra mijiedarbība, kur steroīdi aktivē β_2 receptoru gēnu, palielinot receptoru skaitu un jutību, un LABA sagatavo glikokortikoīdu receptorus no steroīdiem atkarīgajai aktivācijai un veicina šūnu kodolu translokāciju. Šī sinerģiskā mijiedarbība izpaužas pastiprinātā pretiekaisuma darbībā, kas pierādīts *in vitro* un *in vivo* dažādās iekaisuma šūnās, kas iesaistītas gan astmas, gan HOPS patofizioloģijā. No pētāmajām personām ar HOPS iegūtajās perifēro asiņu mononukleārajās šūnās lielāks pretiekaisuma efekts tika novērots flutikazona furoāta/vilanterola kombinācijas klātbūtnē, salīdzinot ar flutikazona furoātu vienu pašu koncentrācijās, ko sasniedza, lietojot klīniskās devas. LABA sastāvdaļas pastiprinātais pretiekaisuma efekts bija līdzīgs tam, ko sasniedza, izmantojot citas IKS/LABA kombinācijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Astma

Trijos 3. fāzes, randomizētos, dubultmaskētos, dažāda ilguma pētījumos (HZA106827, HZA106829 un HZA106837) pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar persistējošu astmu tika vērtēts flutikazona furoāta/vilanterola lietošanas drošums un efektivitāte. Visas pētāmās personas lietoja IKS (inhalējamu kortikosteroīdu) ar LABA vai bez tā vismaz 12 nedēļas pirms 1. vizītes. HZA106837 pētījumā visiem pacientiem gadā pirms 1. vizītes bija bijis vismaz viens paasinājums, kad bija nepieciešama ārstēšana ar perorālu kortikosteroīdu. HZA106827 ilga 12 nedēļas, un tajā vērtēja

flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu [n = 201] un FF 92 mikrogramu [n = 205]) efektivitāti salīdzinājumā ar placebo [n = 203], visas zāles lietojot vienreiz dienā. HZA106829 ilga 24 nedēļas, un tajā vērtēja flutikazona furoāta/vilanterola 184/22 mikrogramu [n = 197] un FF 184 mikrogramu [n = 194]) efektivitāti, abas zāles lietojot vienreiz dienā, salīdzinājumā ar FP 500 mikrogramiem divreiz dienā [n = 195].

HZA106827/HZA106829 pētījumos vienlaikus esošie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija klīniskajā vizītē noteiktas zāļu darbības laika beigu FEV₁ (pirms bronhodilatatora un pirms devas) izmaiņas ārstēšanas perioda beigās, salīdzinot ar sākumstāvokli visām pētāmajām personām, un izsvērtā vidējā seriālā FEV₁ izmaiņas 0 – 24 stundas pēc devas, aprēķinot pētāmo personu apakšgrupā ārstēšanas perioda beigās. 24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālā daudzuma izmaiņas ārstēšanas laikā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija pamatoti vērtējams sekundārais mērķa kritērijs. Primāro un galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti šajos pētījumos aprakstīti 1. tabulā.

1. tabula - Primāro un galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti HZA106827 un HZA106829

Pētījuma nr.	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar FF 184 vienreiz dienā	FF/VI 184/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar FP 500 divreiz dienā	FF/VI 92/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar FF 92 vienreiz dienā	FF/VI 92/22 vienreiz dienā, salīdzinot ar placebo vienreiz dienā
Zāļu darbības laika beigu FEV₁ izmaiņas (Last Observation Carried Forward; LOCF), salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	193 ml p < 0,001 (108, 277)	210 ml p < 0,001 (127, 294)	36 ml p = 0,405 (-48, 120)	172 ml p < 0,001 (87, 258)
Izsvērtais vidējais seriālais FEV₁ 0-24 stundās pēc devas ievadīšanas				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	136 ml p = 0,048 (1, 270)	206 ml p = 0,003 (73, 339)	116 ml p = 0,06 (-5, 236)	302 ml p < 0,001 (178, 426)
24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālā daudzuma izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	11,7 % p < 0,001 (4,9, 18,4)	6,3 % p = 0,067 (-0,4, 13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3, 16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0, 25,6)
24 stundu periodu bez simptomiem procentuālā daudzuma izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	8,4 % p = 0,010 (2,0, 14,8)	4,9 % p = 0,137 (-1,6, 11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2, 18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0, 23,9)
Rīta maksimālās izelpas plūsmas izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	33,5 l/min p < 0,001 (22,3, 41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8, 41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9, 21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5, 40,0)
Vakara maksimālās izelpas plūsmas izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli				
Terapijas atšķirība P raksturlielums (95 % TI)	30,7 l/min p < 0,001 (22,5, 38,9)	26,2 l/min p < 0,001 (18,0, 34,3)	12,3 l/min p < 0,001 (5,8, 18,8)	28,2 l/min p < 0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikazona furoāts/vilanterols

HZA106837 bija dažāds ārstēšanas ilgums (minimāli 24 nedēļas, maksimāli 76 nedēļas, vairumam pacientu saņemot ārstēšanu vismaz 52 nedēļas). HZA106837 pacienti tika randomizēti saņemt vai nu

flutikazona furoātu/vilanterolu 92/22 mikrogramus [n = 1009], vai FF 92 mikrogramus [n = 1010], abas zāles lietojot vienreiz dienā. HZA106837 pētījumā primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam smagajam astmas paasinājumam. Smags astmas paasinājums bija definēts kā astmas pastiprināšanās, kad nepieciešama sistēmisko kortikosteroīdu lietošana vismaz 3 dienas vai pacienta hospitalizācija, vai neatliekamās palīdzības punkta apmeklējums astmas dēļ, kad nepieciešama sistēmisko kortikosteroīdu lietošana. Kā sekundāro mērķa kritēriju vērtēja arī koriģētās vidējās zāļu darbības laika beigu FEV₁ izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

HZA106837 pētījumā smaga astmas paasinājuma risks pacientiem, kuri saņēma flutikazona furoātu/vilanterolu 92/22 mikrogramus, bija par 20 % mazāks nekā pacientiem, kuri lietoja tikai FF 92 mikrogramus (riska attiecība 0,795, p = 0,036 95 % TI (0,642, 0,985)). Smaga astmas paasinājuma biežums pacientam gadā bija 0,19 FF 92 mikrogramu grupā (aptuveni 1 piecos gados) un 0,14 flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu grupā (aptuveni 1 septiņos gados). Paasinājumu biežuma attiecība flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu lietotājiem pret FF 92 mikrogramu lietotājiem bija 0,755 (95 % TI 0,603, 0,945). Tas nozīmē smaga astmas paasinājuma biežuma samazinājumu par 25 % ar flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramiem ārstētajām pētāmajām personām, salīdzinot ar FF 92 mikrogramu grupu (p = 0,014). Flutikazona furoāta/vilanterola 24 stundu bronhodilatējošā iedarbība saglabājās viena gada ārstēšanas periodā bez jebkādam efektivitātes zudumu pazīmēm (nebija tahifilaksēs). Flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu lietotājiem bija vērojama zāļu darbības laika beigu FEV₁ stabila uzlabošanās par 83 ml – 95 ml 12., 36., 52. nedēļā un beigās, salīdzinot ar FF 92 mikrogramu lietotājiem (p < 0,001 95 % TI 52, 126 ml beigās). Četrdesmit četriem procentiem pacientu flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu grupā ārstēšanas beigās slimība bija labi kontrolēta (ACQ7 ≤ 0,75), salīdzinot ar 36 % pētāmo personu FF 92 mikrogramu grupā (p < 0,001 95 % TI 1,23, 1,82).

Pētījumi, salīdzinot ar salmeterola/flutikazona propionāta kombinācijām

24 nedēļu pētījumā (HZA113091) pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar nekontrolētu persistējošu astmu, lietojot flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramus reizi dienā vakarā un salmeterolu/FP 50/250 mikrogramus divreiz dienā, konstatēja plaušu funkcijas uzlabošanos, salīdzinot ar sākumstāvokli. Izsvērtā vidējā 0-24 stundu FEV₁ koriģētais vidējais pieaugums, salīdzinot ar sākumstāvokli, ārstēšanas grupās bija 341 ml (flutikazona furoāts/vilanterols) un 377 ml (salmeterols/FP), kas apliecināja vispārējo plaušu funkcijas uzlabošanos 24 stundu periodā, lietojot abus ārstēšanas veidus. Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām – 37 ml – nebija statistiski nozīmīga (p = 0,162). Attiecībā uz zāļu darbības laika beigu FEV₁, pētāmās personas flutikazona furoāta/vilanterola grupā sasniedza 281 ml LS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, bet pētāmās personas salmeterola/FP grupā – 300 ml (koriģētā vidējā atšķirība 19 ml (95 % TI: -0,073, 0,034) nebija statistiski nozīmīga (p = 0,485)).

Randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu, 24 nedēļu pētījums (201378) tika veikts, lai pierādītu flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu reizi dienā līdzvērtīgumu (kā robežu izmantojot zāļu darbības laika beigu FEV₁=100 ml) salmeterolam/FP 50/250 mikrogramu divreiz dienā pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru astma bija labi kontrolēta pēc 4 nedēļām nemaskētas salmeterola/FP 50/250 mikrogramu divreiz dienā terapijas (N=1504). Pētāmās personas, kuras bija randomizētas FF/VI lietošanai reizi dienā, saglabāja plaušu funkciju līdzīgi kā pacienti, kuri bija randomizēti salmeterola/FP lietošanai divreiz dienā [zāļu darbības laika beigu FEV₁ atšķirība +19 ml (95% TI: -11, 49)].

Salīdzinoši pētījumi ar salmeterolu/FP vai ar citām IKS/LABA kombinācijām, lai atbilstoši salīdzinātu ietekmi uz astmas paasinājumiem, nav veikti.

Flutikazona furoāta monoterapija

24 nedēļu randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (FFA112059) vērtēja FF 92 mikrogramu, lietotu vienreiz dienā, [n = 114] un FP 250 mikrogramu, lietotu divreiz dienā, [n = 114] lietošanas drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar placebo [n = 115] pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar persistējošu astmu. Visām pētāmajām personām bija jābūt lietojušām

stabilu IKS devu vismaz 4 nedēļas pirms 1. vizītes (skrīninga vizītes), un LABA lietošana nebija atļauta 4 nedēļu laikā pirms 1. vizītes. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija klīniskajā vizītē noteiktas zāļu darbības laika beigu FEV₁ (pirms bronhodilatatora un pirms devas) izmaiņas ārstēšanas perioda beigās. 24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālā daudzuma izmaiņas 24 nedēļu ārstēšanas periodā bija pamatoti vērtējams sekundārais mērķa kritērijs. 24. nedēļā FF un FP palielināja zāļu darbības laika beigu FEV₁ par attiecīgi 146 ml (95 % TI 36, 257 ml, p = 0,009) un 145 ml (95 % TI 33, 257 ml, p = 0,011), salīdzinot ar placebo. Gan FF, gan FP palielināja 24 stundu periodu bez glābšanas terapijas procentuālo daudzumu par attiecīgi 14,8 % (95 % TI 6,9, 22,7, p < 0,001) un 17,9 % (95 % TI 10,0, 25,7, p < 0,001), salīdzinot ar placebo.

Alerģēna slodzes pētījums

Flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu bronhoprotektīvo iedarbību agrīnas un vēlīnas astmatiskas reakcijas gadījumā pret inhalētu alergēnu vērtēja atkārtotu devu, placebo kontrolētā, četru virzienu krusteniskā pētījumā (HZA113126) pacientiem ar vieglu astmu. Pacienti tika randomizēti saņemt flutikazona furoātu/vilanterolu 92/22 mikrogramus, FF 92 mikrogramus, vilanterolu 22 mikrogramus vai placebo reizi dienā 21 dienu, pēc tam veicot slodzes testu ar alergēnu 1 stundu pēc pēdējās devas lietošanas. Alerģēns bija mājas putekļu ērcīte, kaķa blaugznas vai bērza ziedputekšņi; izvēli noteica individuālais skrīninga tests. Seriālo FEV₁ mērījumu rezultātus salīdzināja ar rezultātiem pēc fizioloģiskā šķīduma inhalācijas, kas mērīti pirms alergēna slodzes testa (sākotnējais stāvoklis). Kopumā labāko iedarbību uz agrīno astmatisko reakciju novēroja flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogramu lietošanas gadījumā, salīdzinot ar tikai FF 92 mikrogramu vai vilanterola 22 mikrogramu lietošanu. Gan flutikazona furoāts/vilanterols 92/22 mikrogrami, gan FF 92 mikrogrami praktiski pilnībā novērsa vēlīno astmatisko reakciju, salīdzinot ar vilanterola monoterapiju. Flutikazona furoāta/vilanterola 92/22 mikrogrami nodrošināja nozīmīgi labāku aizsardzību pret alergēnu izraisīto bronhu hiperreaktivitāti, salīdzinot ar FF un vilanterola monoterapiju; tas tika novērtēts 22. dienā ar metaholīna slodzes testu.

Pētījums par ietekmi uz bronhoprotektīvo iedarbību un HPA asi

FF ietekme uz bronhoprotektīvo iedarbību un HPA asi salīdzinājumā ar FP vai budezonīdu (BUD) tika noteikta pieaugošu atkārtotu devu, ar placebo kontrolētā, krusteniskā pētījumā (203162) 54 pieaugušajiem, kuriem anamnēzē bija astma ar elpceļu hiperreaktivitāti un FEV₁ ≥ 65 % no paredzētā. Pacienti tika randomizēti iedalīti viena vai divu terapijas periodu saņemšanai, un katrā periodā bija piecas 7 dienas ilgas FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogrami dienā), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogrami dienā), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogrami dienā) vai placebo devas palielināšanas fāzes. Pēc katras devas palielināšanas fāzes bronhoprotektīvā iedarbība tika noteikta, mērot elpceļu hiperreaktivitāti pret adenozīna-5'-monofosfāta (AMF) slodzi (provokatīvā koncentrācija, kas izraisa FEV₁ samazināšanos par ≥ 20 % [AMP PC20]), un tika noteikts arī 24 stundu svērtais vidējais kortizola līmenis plazmā.

Astmas indikācijai reģistrētajos terapeitisko devu intervālos AMP PC20 (mg/ml) un kortizola līmeņa nomākuma (%) vērtības bija attiecīgi no 81 līdz 116 mg/ml un no 7 % līdz 14 % FF grupā (no 100 līdz 200 mikrogramiem dienā), no 20 līdz 76 mg/ml un no 7 % līdz 50 % FP grupā (no 200 līdz 2000 mikrogramiem dienā) un no 24 līdz 54 mg/ml un no 13 % līdz 44 % BUD grupā (no 400 līdz 1600 mikrogramiem dienā).

Pediātriskā populācija

Astma

Vienreiz dienā lietota flutikazona furoāta (FF)/vilanterola (VI) efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar vienreiz dienā lietota FF efektivitāti un drošumu, ārstējot astmu 5–11 gadus veciem pediātriskiem pacientiem, ir novērtēts 24 nedēļas ilgā randomizētā dubultmaskētā daudzcentru klīniskajā pētījumā, pēc kura bija vienu nedēļu ilgs novērošanas periods (HZA107116), iesaistot 673 pacientus, kuriem bija nekontrolēta astma un kuri lietoja inhalējamus kortikosteroīdus.

Visas pētāmās personas vismaz četras nedēļas pirms 1. vizītes saņēma stabilu astmas terapiju (ar īslaicīgas darbības bēta agonistu vai īslaicīgas darbības muskarīna antagonistu inhalācijām kombinācijā ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (IKS)). Pielietotās terapijas laikā pacientiem bija simptomi, t. i., viņu astma netika kontrolēta.

Pētāmās personas tika ārstētas ar 46/22 mikrogramu flutikazona furoāta/vilanterola devām (337 pacienti) vai 46 mikrogramu flutikazona furoāta devām (336 pacienti). Diviem pacientiem, pa vienam no katras grupas, nebija iespējams novērtēt efektivitāti.

Primārais mērķa kritērijs bija vidējās ārstēšanas perioda 1.–12. nedēļā novērotās sākotnējās maksimālās izelpas plūsmas (PEF) pārmaiņas no rīta pirms devas ievadīšanas, kas tika reģistrēta katru dienu pacienta elektroniskajā dienasgrāmatā (atšķirība starp FF/VI kombinācijas un FF lietošanu). 5–11 gadus veco pacientu populācijā būtisks sekundārais mērķa kritērijs bija to 24 stundu periodu, kad netika lietotas glābšanas zāles, sākotnējā skaita procentuālās pārmaiņas 1.–12. nedēļā. Starp FF/VI 46/22 mikrogramu devu un FF 46 mikrogramu devu efektivitātes atšķirību nebija (skatīt 2. tabulu). Šajā pētījumā netika identificētas jaunas drošuma problēmas.

2. tabula. Pētījumā HZA107116 novērotie ar primāro un būtisko sekundāro mērķa kritēriju saistītie rezultāti

1.–12. nedēļa	Flutikazona furoāts/vilanterols* n = 336	Flutikazona furoāts* n = 335
Primārais vērtēšanas kritērijs		
Sākotnējās AM PEF pārmaiņas (l/min)		
MK vidējās pārmaiņas (SN)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Terapeitiskā atšķirība (FF/VI pret FF) (95 % TI), p vērtība	3,2 (-2,0, 8,4), p = 0,228	
Būtiskais sekundārais mērķa kritērijs		
24 stundu periodu, kad netika lietotas glābšanas zāles, sākotnējā skaita procentuālās pārmaiņas		
MK vidējās pārmaiņas (SN)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Terapeitiskā atšķirība (FF/VI pret FF) (95 % TI), p vērtība	1,3 (-3,6, 6,2), p = 0,614	

* Pacienti reizi dienā saņēma vai nu 46/22 mikrogramus FF/VI, vai 46 mikrogramus FF. MK – mazākie kvadrāti; SN – standartnovirze, TI – ticamības intervāls, n – analizējamo pacientu skaits (visa ITT: 337 FF/VI grupā pret 336 FF grupā)

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Flutikazona furoāta un vilanterola, lietota inhalācijās flutikazona furoāta/vilanterola preparāta veidā, absolūtā biopieejamība vidēji bija attiecīgi 15,2 % un 27,3 %. Gan flutikazona furoāta, gan vilanterola perorālā biopieejamība bija zema – vidēji attiecīgi 1,26 % un <2 %. Ņemot vērā šo zemo perorālo biopieejamību, sistēmiska flutikazona furoāta un vilanterola iedarbība pēc ievadīšanas inhalācijas veidā notiek galvenokārt plaušās ievadītās inhalētās devas daļas uzsūkšanās dēļ.

Izkliede

Pēc ievadīšanas intravenozi gan flutikazona furoāts, gan vilanterols plaši izkļiedējas – vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi 661 l un 165 l.

Gan flutikazona furoāts, gan vilanterols maz saistās ar eritrocītiem. *In vitro* flutikazona furoāta un vilanterola saistīšanās ar plazmas proteīniem cilvēka plazmā bija izteikta – vidēji attiecīgi > 99,6 % un 93,9 %. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem *in vitro* saistīšanās apjoms ar plazmas proteīniem nemazinājās.

Flutikazona furoāts un vilanterols ir P glikoproteīna (P-gp) substrāti, taču uzskata, ka vienlaicīga flutikazona furoāta/vilanterola un P-gp inhibitoru lietošana nevarētu ietekmēt flutikazona furoāta vai vilanterola sistēmisko iedarbību, jo abas ir labi absorbētas molekulas.

Biotransformācija

Saskaņā ar *in vitro* datiem, galvenos flutikazona furoāta un vilanterola metabolisma ceļus cilvēka organismā galvenokārt mediē enzīms CYP3A4.

Flutikazona furoāts galvenokārt tiek metabolizēts S-fluormetilkarbotioāta grupas hidrolīzes ceļā līdz metabolītiem ar nozīmīgi mazāku kortikosteroīdo aktivitāti. Vilanterols galvenokārt tiek metabolizēts O-dezalkilācijas ceļā līdz vairākiem metabolītiem ar nozīmīgi mazāku bēta₁ un bēta₂ agonista aktivitāti.

Eliminācija

Pēc perorālas lietošanas flutikazona furoāts no cilvēka organisma tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā, metabolītus izvadot gandrīz tikai ar izkārnījumiem; ar urīnu izdalās <1 % konstatētās radioaktīvās devas.

Pēc perorālas lietošanas vilanterols tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā, metabolītiem izdaloties urīnā un izkārnījumos attiecīgi aptuveni 70 % un 30 % radioaktīvās devas apmērā, kas noteikts ar cilvēkiem veiktā radioaktīvi iezīmētas vielas iekšējās lietošanas pētījumā. Šķietamais vilanterola eliminācijas pusperiods no plazmas pēc vienas flutikazona furoāta/vilanterola inhalācijas vidēji bija 2,5 stundas. Efektīvais uzkrātā vilanterola eliminācijas pusperiods, kas noteikts atkārtotu vilanterola 25 mikrogramu devu inhalāciju ievadīšanā, ir 16,0 stundas pētāmām personām ar astmu un 21,3 stundas pētāmām personām ar HOPS.

Pediātriskā populācija

Pusaudžiem (12 gadus veciem un vecākiem) devu neiesaka pielāgot.

Flutikazona furoāta/vilanterola farmakokinētika, drošums un efektivitāte 5–11 gadus veciem bērniem ir pētīta, tomēr ieteikt devas nav iespējams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Flutikazona furoāta/vilanterola farmakokinētika, drošums un efektivitāte piecu gadu vecumu nesasnējušiem bērniem nav noteikta.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecuma ietekmi uz flutikazona furoāta un vilanterola farmakokinētiku noteica 3. fāzes pētījumos par HOPS un astmu. Pētāmām personām ar astmu nebija nekādu vecuma (12–84 gadi) ietekmes pazīmju uz flutikazona furoāta un vilanterola farmakokinētiku.

Gados vecākām pētāmām personām ar astmu un gados vecākām pētāmām personām ar HOPS neiesaka pielāgot devu.

Nieru darbības traucējumi

Flutikazona furoāta/vilanterola klīniskās farmakoloģijas pētījumā atklāts, ka smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrens < 30 ml/min) neizraisa nozīmīgi lielāku flutikazona furoāta vai vilanterola kopējo iedarbību vai izteiktāku kortikosteroīdu vai bēta₂ agonistu sistēmisko iedarbību nekā veselām pētāmām personām.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Hemodialīzes ietekme nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pēc atkārtotu flutikazona furoāta/vilanterola devu lietošanas 7 dienas pētāmām personām ar aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) palielinājās flutikazona

furoāta sistēmiskā iedarbība (līdz trim reizēm, izsakot $AUC_{(0-24)}$), salīdzinot ar veselām pētāmajām personām. Flutikazona furoāta sistēmiskās iedarbības palielināšanās pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; flutikazona furoāts/vilanterols 184/22 mikrogrami) bija saistīta ar kortizola līmeņa pazemināšanos serumā par vidēji 34 %, salīdzinot ar veselām pētāmajām personām. Pēc devas normalizēta flutikazona furoāta sistēmiskā iedarbība pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija līdzīga (B vai C pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Pēc atkārtotu flutikazona furoāta/vilanterola devu lietošanas 7 dienas pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vilanterola sistēmiskā iedarbība (C_{max} and AUC) nozīmīgi nepalielinājās.

Flutikazona furoāta/vilanterola kombinācijai pētāmajām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (vilanterols, 22 mikrogrami) vai ar smagiem aknu darbības traucējumiem (vilanterols, 12,5 mikrogrami) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz bēta adrenergisko sistēmisko iedarbību (pulsu vai kālija līmeni serumā), salīdzinot ar veselām pētāmajām personām.

Citas īpašas pacientu grupas

Astmas pētījumos noteiktais flutikazona furoāta $AUC_{(0-24)}$ Austrumāzijas, Japānas un Dienvidaustrumāzijas pētāmajām personām (12 – 13 % pētāmo personu) bija vidēji par 33 % – 53 % lielāks nekā citu rasu pārstāvju grupās. Tomēr nebija nekādu pierādījumu, ka lielākā sistēmiskā iedarbība šajā populācijā būtu saistīta ar lielāku ietekmi uz 24 stundu kortizola izvadīšanu urīnā. Vidēji vilanterola C_{max} aziātu izcelsmes pētāmajām personām paredzama par 220 – 287 % lielāka un $AUC_{(0-24)}$ – līdzīgs kā pētāmajām personām no citu rasu pārstāvju grupām. Taču nebija nekādu pierādījumu, ka šī lielākā vilanterola C_{max} radītu klīniski nozīmīgu ietekmi uz sirdsdarbības ātrumu.

Dzimums, ķermeņa masa un KMI

Nebija nekādu pierādījumu, ka dzimums, ķermeņa masa vai KMI (ķermeņa masas indekss) ietekmētu flutikazona furoāta farmakokinētiku, ņemot vērā 3. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi 1213 pētāmajām personām ar astmu (712 sievietes).

Nebija nekādu pierādījumu, ka dzimums, ķermeņa masa vai KMI ietekmētu vilanterola farmakokinētiku, ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi 856 pētāmajām personām ar astmu (500 sieviešu).

Deva nav jāpielāgo atkarībā no dzimuma, ķermeņa masas vai KMI .

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos tika konstatēta tā pati flutikazona furoāta un vilanterola farmakoloģiskā un toksikoloģiskā iedarbība, kas parasti raksturīga vai nu glikokortikoīdiem, vai bēta₂ agonistiem. Flutikazona furoāta lietošana apvienojumā ar vilanterolu neradīja nekādu nozīmīgu jaunu toksicitāti.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Flutikazona furoāts

Flutikazona furoāts standarta pētījumu sērijā nebija genotoksisks, kā arī nebija kancerogēns visu dzīves laiku veiktos inhalācijas pētījumos žurkām un pelēm līdzīgā koncentrācijā, kāda ir maksimālo ieteikto devu lietošanas gadījumā cilvēkam, saskaņā ar AUC mērījumiem.

Vilanterola trifēnatāts

Ģenētiskās toksicitātes pētījumos vilanterols (alfa-fenilcinnamāta veidā) un trifēniletikskābe nebija genotoksiska, kas liecina, ka vilanterols (trifēnatāta veidā) nav genotoksiski bīstams cilvēkam.

Atbilstoši atradēm citu bēta₂ agonistu lietošanas gadījumā, visu dzīves laiku veiktos inhalācijas pētījumos vilanterola trifēnatāts izraisīja proliferatīvu ietekmi uz žurku un peļu mātišu reproduktīvajiem orgāniem un žurku hipofīzi. AUC mērījumos noteiktā koncentrācijā, kas attiecīgi 1,2 un 30 reizes pārsniedza ar maksimālo ieteikto devu sasniegto koncentrāciju cilvēkiem, žurkām un pelēm nepalielinājās audzēju sastopamība.

Toksiska ietekme uz reprodukcijas spēju un attīstību

Flutikazona furoāts

Ietekme žurkām, kas novērota pēc flutikazona furoāta lietošanas inhalācijās kombinācijā ar vilanterolu, bija līdzīga tai, kas novērota tikai flutikazona furoāta lietošanas gadījumā. Flutikazona furoāts žurkām un trušiem nebija teratogēns, taču mātiņai toksiskās devās aizkavēja žurku attīstību un trušu mātiņām izraisīja abortu. AUC mērījumos noteikta koncentrācija, kas aptuveni 3 reizes pārsniedza ar maksimālo ieteikto devu sasniegto koncentrāciju cilvēkiem, žurku attīstību neietekmēja.

Vilanterola trifēnatāts

Vilanterola trifēnatāts nebija teratogēns žurkām. Inhalācijas pētījumos trušiem vilanterola trifēnatāts izraisīja iedarbību, kas līdzinājās citu bēta₂ agonistu lietošanas gadījumā novērotajai (aukslēju šķeltne, vaļēji plakstiņi, krūškaula saaugšana un locekļu izliekums/sagriešanās). Ievadot subkutāni, nebija nekādas ietekmes, ja AUC mērījumos noteiktā koncentrācija 84 reizes pārsniedza ar maksimālo ieteikto devu sasniegto koncentrāciju cilvēkiem.

Ne flutikazona furoātam, ne vilanterola trifēnatātam nebija nevēlamas ietekmes uz žurku auglību un prenatalo un postnatalo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc tvertnes atvēršanas un lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Ja uzglabā ledusskapī, inhalators pirms lietošanas vismaz vienu stundu jāpatur istabas temperatūrā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzrakstīt paredzētajā vietā uz uzlīmes datumu, kad inhalators ir jāizmet. Datums jāuzraksta tūlīt pēc inhalatora izņemšanas no tvertnes.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Elipīta inhalators sastāv no gaiši pelēka korpusa, dzeltena iemutņa vāciņa un devu skaitītāja. Inhalators iepakots folijas lamināta tvertnē, kurā ir mitruma saistītāja silikagela paciņa. Tvertne aizvalcēta ar noplēšamu folijas vāciņu.

Inhalators ir ierīce no dažādiem materiāliem – polipropilēna, augsta blīvuma polietilēna, polioksimetilēna, polibutilēna tereftalāta, akrilnitrilbutadiēna stirola, polikarbonāta un nerūsoša tērauda.

Inhalatorā ir divas alumīnija folijas lamināta blisteru plāksnītes ar 14 vai 30 devām (14 vai 30 dienām).

Iepakojuma lielums: 14 vai 30 devu inhalators. Vairāku kastīšu iepakojums ar 3 x 30 devu inhalatoriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 13. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (ATSEVIŠĶIE IEPAKOJUMI)

92/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 92 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts

fluticasoni furoas/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 92 mikrogramus flutikazona furoāta un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts.

14 devas

30 devas

1 inhalators, 14 devas

1 inhalators, 30 devas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VIENU REIZI DIENĀ

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

relvar ellipta 92:22

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

DAUDZDEVU IEPAKOJUMA ETIĶETE (VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS AR *BLUE BOX*)

92/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 92 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts
fluticasoni furoas/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 92 mikrogramus flutikazona furoāta un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts.
Vairāku kastīšu iepakojums: 90 devas (3 inhalatori pa 30 devām)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VIENU REIZI DIENĀ
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Inhalācijām.
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/886/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

relvar ellipta 92:22

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (ATSEVIŠĶIE IEPAKOJUMI)

184/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 184 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts
fluticasoni furoas/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 184 mikrogramus flutikazona furoāta un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts.

14 devas

30 devas

1 inhalators, 14 devas

1 inhalators, 30 devas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VIENU REIZI DIENĀ

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

relvar ellipta 184:22

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

DAUDZDEVU IEPAKOJUMA ETIĶETE (VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS AR *BLUE BOX*)

184/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 184 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts
fluticasoni furoas/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 184 mikrogramus flutikazona furoāta un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts.
Vairāku kastīšu iepakojums: 90 devas (3 inhalatori pa 30 devām)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VIENU REIZI DIENĀ
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Inhalācijām.
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/886/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

relvar ellipta 184:22

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA STARPKASTĪTE (TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS BEZ *BLUE BOX*)

92/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 92 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts

fluticasoni furoas/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 92 mikrogramus flutikazona furoāta un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts

30 devas

1 inhalators, 30 devas.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa – nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VIENU REIZI DIENĀ

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/886/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

relvar ellipta 92:22

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA STARPKASTĪTE (TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS BEZ *BLUE BOX*)

184/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 184 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts

fluticasoni furoas/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 184 mikrogramus flutikazona furoāta un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts

30 devas

1 inhalators, 30 devas.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa – nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VIENU REIZI DIENĀ

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/886/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

relvar ellipta 184:22

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TVERTNES ETIĶETE

92/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 92/22 µg inhalācijas pulveris

fluticasoni furoas/vilanterolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Atvērt tikai tad, kad pacients ir sagatavojies inhalācijai.

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

14 devas

30 devas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TVERTNES ETIĶETE

184/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Relvar Ellipta 184/22 µg inhalācijas pulveris

fluticasoni furoas/vilanterolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Atvērt tikai tad, kad pacients ir sagatavojies inhalācijai.

Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

14 devas

30 devas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INHALATORA ETIĶETE**

92/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Relvar Ellipta 92/22 µg inhalācijas pulveris
fluticasoni furoas/vilanterolum
Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas
Izmest līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

14 devas
30 devas

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INHALATORA ETIĶETE**

184/22 mikrogrami

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Relvar Ellipta 184/22 µg inhalācijas pulveris
fluticasoni furoas/vilanterolum
Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas
Izmest līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

14 devas
30 devas

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Relvar Eliipta 92 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts
Relvar Eliipta 184 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts

fluticasoni furoas/vilanterolum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Relvar Eliipta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Relvar Eliipta lietošanas
3. Kā lietot Relvar Eliipta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Relvar Eliipta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Secīgi norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Relvar Eliipta un kādam nolūkam to lieto

Relvar Eliipta satur divas aktīvās vielas – flutikazona furoātu un vilanterolu. Pieejami divi Relvar Eliipta devu stiprumi – 92 mikrogrami flutikazona furoāta/22 mikrogrami vilanterola un 184 mikrogrami flutikazona furoāta/22 mikrogrami vilanterola.

92/22 mikrogramu devu lieto hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (**HOPS**) regulārai ārstēšanai pieaugušajiem un **astmas** ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

184/22 mikrogramu devu lieto **astmas** ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. 184/22 mikrogramu deva nav apstiprināta HOPS ārstēšanai.

Relvar Eliipta ir jālieto katru dienu, nevis tikai tad, kad parādās elpošanas traucējumi vai citi HOPS un astmas simptomi. Šīs zāles nedrīkst lietot pēkšņa elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes simptomu atvieglošanai. Ja Jums sākas šāda veida lēkme, Jums jālieto ātras iedarbības inhalators (piemēram, salbutamols). Ja Jums nav ātras iedarbības inhalatora, sazinieties ar ārstu.

Flutikazona furoāts pieder pie zāļu grupas, ko sauc par kortikosteroīdiem, bieži vienkārši par steroīdiem. Kortikosteroīdi mazina iekaisumu. Tie mazina pietūkumu un kairinājumu plaušu sīkajos elpceļos un tādējādi pakāpeniski mazina elpošanas traucējumus. Kortikosteroīdi arī palīdz profilaktiski novērst astmas lēkmes un HOPS paasinājumus.

Vilanterols pieder pie zāļu grupas, ko sauc par ilgstošas darbības bronhodilatatoriem. Tas atslābina plaušu sīko elpceļu muskulatūru. Tas palīdz atvērt elpceļus un atvieglo gaisa ieplūšanu un izplūšanu no plaušām. Lietojot regulāri, tas palīdz saglabāt sīkos elpceļus atvērtus.

Lietojot šīs divas aktīvās vielas kopā regulāri, tās Jums palīdzēs labāk kontrolēt elpošanas traucējumus nekā katras no šīm zālēm atsevišķi.

Astma ir nopietna, ilgstoša plaušu slimība, kuras gadījumā sīkos elpceļus aptverošie muskuļi saspringst (*bronhokonstrikcija*), pietūkst un tiek sakairināti (*iekaisums*). Tai raksturīgi tādi simptomi kā elpas trūkums, sēkšana, spiediena sajūta krūtīs un klepus; tie brīžiem parādās un tad atkal izzūd. Pierādīts, ka Relvar Ellipta mazina astmas paasinājumus un simptomus.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) ir nopietna, ilgstoša plaušu slimība, kad elpceļi iekais un sabiezē. Simptomi ir elpas trūkums, klepus, nepatīkama sajūta krūtīs un gļotu atklepošana. Pierādīts, ka Relvar Ellipta mazina HOPS simptomu paasinājumus.

2. Kas Jums jāzina pirms Relvar Ellipta lietošanas

Nelietojiet Relvar Ellipta šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret flutikazona furoātu, vilanterolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja uzskatāt, ka iepriekšminētais attiecas uz Jums, nelietojiet Relvar Ellipta, kamēr neesat konsultējies ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Relvar Ellipta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **aknu slimība**, jo Jums ir lielāka blakusparādību iespējamība. Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība, ārsts ierobežos zāļu devu, nosakot, ka Jūs varat lietot tikai mazāko Relvar Ellipta stiprumu (92/22 mikrogramus vienu reizi dienā);
- ja Jums ir **sirds slimības** vai **paaugstināts asinsspiediens**;
- ja Jums ir plaušu tuberkuloze (TB) vai jebkāda ilgstoša vai neārstēta infekcija;
- ja Jums ir kādreiz ir teikts, ka Jums ir cukura diabēts vai paaugstināts glikozes līmenis asinīs;
- ja Jums ir **vairogdziedzera darbības traucējumi**;
- ja Jūsu asinīs ir **zems kālija līmenis**;
- ja Jums rodas neskaidra redze vai citi redzes traucējumi.

Pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu**, ja uzskatāt, ka kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

Relvar Ellipta lietošanas laikā

Tūlītēji elpošanas traucējumi

Ja uzreiz pēc Relvar Ellipta inhalatora lietošanas Jums rodas spiediena sajūta krūškurvī, klepus, sēkšana vai elpas trūkums, **pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, jo Jums var būt radusies nopietna patoloģija, ko sauc par paradoksālām bronhu spazmām.

- Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas neskaidra redze vai citi redzes traucējumi.
- Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas pastiprinātas slāpes, bieža urinācija vai neizskaidrojams nogurums (pazīmes, kas liecina par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs).

Plaušu infekcija

Ja lietojat šīs zāles pret HOPS, Jums var būt palielināts plaušu infekcijas, ko sauc par pneimoniju, risks. Informāciju par simptomiem, kuriem jāpievērš uzmanība šo zāļu lietošanas laikā, skatiet 4. punktā. Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem līdz 12 gadu vecumam astmas ārstēšanai vai jebkura vecuma bērniem un pusaudžiem HOPS ārstēšanai.

Citas zāles un Relvar Ellipta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ja nezināt, kādas zāles lietojat, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību vai palielināt blakusparādību iespējamību. Tās ir:

- zāles, ko sauc par bēta blokatoriem, piemēram, metoprolols, ko lieto **paaugstināta asinsspiediena** vai **sirds slimību ārstēšanai**;
- ketokonazols, ko lieto **sēnīšinfekciju** ārstēšanai;
- ritonavīrs vai kobicistats, ko lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- ilgstošas darbības bēta₂ adrenoreceptoru agonisti, piemēram, salmeterols.

Pasakiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts var vēlēties Jūs rūpīgi novērot, jo tās var pastiprināt Relvar Ellipta izraisītās blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ārsts ir atļāvis tās lietot.

Nav zināms, vai šo zāļu sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. **Ja barojat bērnu ar krūti**, pirms Relvar Ellipta lietošanas **Jums jākonsultējas ar ārstu**. Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti, izņemot gadījumus, kad ārsts ir atļāvis tās lietot.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles nevarētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Relvar Ellipta satur laktozi

Ja ārsts teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Relvar Ellipta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Astma

Ieteicamā deva astmas ārstēšanai ir pa vienai inhalācijai (92 mikrogrami flutikazona furoāta un 22 mikrogrami vilanterola) vienreiz dienā vienā un tai pašā laikā.

Ja Jums ir smaga astma, ārsts var nolemt, ka Jums jālieto pa vienai lielākas devas inhalācijai (184 mikrogrami flutikazona furoāta un 22 mikrogrami vilanterola). Arī šo devu lieto reizi dienā vienā un tai pašā laikā.

HOPS

Ieteicamā deva HOPS ārstēšanai ir pa vienai inhalācijai (92 mikrogrami flutikazona furoāta un 22 mikrogrami vilanterola) vienreiz dienā vienā un tai pašā laikā.

Lielākā Relvar Ellipta deva (184 mikrogrami flutikazona furoāta un 22 mikrogrami vilanterola) nav piemērota HOPS ārstēšanai.

Relvar Ellipta ir lietojams iekšķīgām inhalācijām.

Lietojiet Relvar Ellipta katru dienu vienā un tajā pašā laikā, jo šo zāļu iedarbība ilgst 24 stundas.

Ļoti svarīgi ir lietot šīs zāles katru dienu, kā norādījis ārsts. Tas Jums palīdzēs izvairīties no simptomiem gan dienā, gan naktī.

Relvar Ellipta nedrīkst lietot pēkšņa elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes simptomu atvieglošanai.

Ja Jums sākas šāda veida lēkme, jālieto ātras iedarbības inhalators (piemēram, salbutamols).

Ja Jums šķiet, ka elpas trūkums vai sēkšana ir biežāk kā parasti vai ka lietojat ātras iedarbības inhalatoru biežāk kā parasti, konsultējieties ar ārstu.

Kā lietot Relvar Ellipta

Pilnu informāciju skatiet “Secīgajos norādījumos par lietošanu” pēc šīs instrukcijas 6. punkta.

Relvar Ellipta ir paredzēts lietošanai iekšķīgām inhalācijām. Pirms lietošanas Jums Relvar Ellipta nav īpaši jā sagatavo, pat ja lietosiet to pirmo reizi.

Ja simptomi nemazinās

Ja simptomi (elpas trūkums, sēkšana, klepus) nemazinās vai pastiprinās, vai ja biežāk lietojat ātras iedarbības inhalatoru:

pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Relvar Ellipta vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk Relvar Ellipta, nekā ārsts norādījis, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, parādiet viņam inhalatoru, tā iepakojumu vai šo lietošanas instrukciju. Jūs varat pamanīt, ka sirds pukst straujāk nekā parasti, varat just trīci vai galvassāpes.

Ja esat ilgstoši lietojis vairāk, nekā norādījis ārsts, īpaši svarīgi ir lūgt padomu ārstam vai farmaceitam. Tas ir tāpēc, ka lielākas Relvar Ellipta devas var mazināt organisma dabiski izstrādāto steroīdo hormonu daudzumu.

Ja esat aizmirsis lietot Relvar Ellipta

Neinhalējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Vienkārši lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja Jums sākas sēkšana vai elpas trūkums vai rodas kādi citi astmas lēkmes simptomi, **lietojiet ātras iedarbības inhalatoru** (piemēram, salbutamolu) un tad meklējiet medicīnisku palīdzību.

Nepārtrauciet lietot Relvar Ellipta, neprasot padomu

Lieto jiet šīs zāles tik ilgi, cik iesaka ārsts. Tās darbosies tikai tikmēr, kamēr tās lietosiet. Nepārtrauciet, ja vien ārsts to neliek darīt, pat ja jūtaties labāk.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Alerģiskas reakcijas rodas reti (tās var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem).

Ja Jums pēc Relvar Ellipta lietošanas rodas kāds no tālāk minētajiem simptomiem, **pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties informējiet ārstu:**

- izsitumi uz ādas (*nātrene*) vai apsārtums;
- pietūkums, reizēm sejas vai mutes pietūkums (*angioedēma*);
- stipra sēkšana, klepus vai apgrūtināta elpošana;
- pēkšņs vājums vai pirmsģīboņa sajūta (kas var izraisīt ģīboni vai samaņas zudumu).

Tūlītēji elpošanas traucējumi

Tūlītēji elpošanas traucējumi pēc Relvar Ellipta lietošanas ir reti.

Ja uzreiz pēc Relvar Ellipta lietošanas Jums kļūst grūtāk elpot vai pastiprinās sēkšana, **pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.**

Pneimonija (plaušu infekcija) HOPS slimniekiem (bieža blakusparādība, tā var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Pastāstiet ārstam, ja Relvar Ellipta lietošanas laikā Jums rodas jebkās no tālāk minētā, jo tie var būt plaušu infekcijas simptomi:

- drudzis vai drebuļi;
- pastiprināta gļotu veidošanās, gļotu krāsas izmaiņas;
- klepus pastiprināšanās vai elpošanas grūtību pastiprināšanās.

Citas blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- saaukstēšanās.

Biežas blakusparādības

Tās var skart **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- sūrstoši, piepacelti plankumi mutē vai rīklē, ko izraisījusi sēnīšinfekcija (*kandidoze*). Mutes skalošana ar ūdeni uzreiz pēc Relvar Ellipta lietošanas var palīdzēt novērst šīs blakusparādības attīstību;
- plaušu iekaisums (*bronhīts*);
- deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija;
- gripa;
- sāpes un kairinājums mutes dobuma mugurējā daļā un rīklē;
- deguna blakusdobumu iekaisums;
- deguna nieze, iesnas, aizlikts deguns;
- klepus;
- balss izmaiņas;
- kaulu stiprības mazināšanās, kas izraisa lūzumus;
- vēdersāpes;
- muguras sāpes;
- paaugstināta temperatūra (*drudzis*);
- locītavu sāpes;
- muskuļu spazmas.

Retākas blakusparādības

Tās var skart **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- neregulāri sirdspuksti;
- neskaidra redze;
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs (*hiperglikēmija*).

Retas blakusparādības

Tās var skart **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- paātrināta sirdsdarbība (*tahikardija*);
- sajūtama sirdsdarbība (*sirdsklauves*);
- trīce;
- trauksme.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Relvar Eliipta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, tvertnes un inhalatora pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt inhalatoru noslēgtajā tvertnē, lai pasargātu no mitruma, un izņemt tikai tieši pirms pirmās lietošanas. Kad tvertne ir atvērta, inhalatoru drīkst lietot ne ilgāk par 6 nedēļām, skaitot no tvertnes atvēršanas datuma. Uzrakstiet paredzētajā vietā uz uzlīmes datumu, kad inhalators ir jāizmet. Datums jāuzraksta tūlīt pēc inhalatora izņemšanas no tvertnes.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Ja zāles ir glabātas ledusskapī, pirms lietošanas **vismaz vienu stundu paturiet inhalatoru istabas temperatūrā.**

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Relvar Eliipta satur

- Aktīvās vielas ir flutikazona furoāts un vilanterols.
- 92/22 µg deva: katrā inhalācijas izdalītajā devā (devā, kas izdalās no iemutņa) ir 92 mikrogrami flutikazona furoāta un 22 mikrogrami vilanterola (trifenatāta veidā).
- 184/22 µg deva: katrā inhalācijas izdalītajā devā (devā, kas izdalās no iemutņa) ir 184 mikrogrami flutikazona furoāta un 22 mikrogrami vilanterola (trifenatāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktā "Relvar Eliipta satur laktozi") un magnija stearāts.

Relvar Eliipta ārējais izskats un iepakojums

Relvar Eliipta ir dozēts inhalācijas pulveris.

Eliipta ierīce sastāv no pelēka inhalatora ar dzeltenu iemutņa vāciņu un devu skaitītāja. Tas ir iepakots folijas lamināta tvertnē ar noplēšamu folijas vāciņu. Tvertnē ir mitrumu saistoša paciņa, lai mazinātu mitrumu iepakojumā. Kad esat atvēris tvertnes vāciņu, izmetiet mitruma saistītāju – neēdiet un neieelpojiet to. Pēc iepakojuma atvēršanas inhalators nav jāglabā folijas lamināta tvertnē.

Relvar Eliipta ir pieejams iepakojumos pa vienam inhalatoram ar 14 vai 30 devām (14 vai 30 dienām) un vairāku kastīšu iepakojumos ar 90 (3 inhalatoriem pa 30) devām (90 dienām). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 (Ireland) 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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Ireland

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Citi informācijas avoti

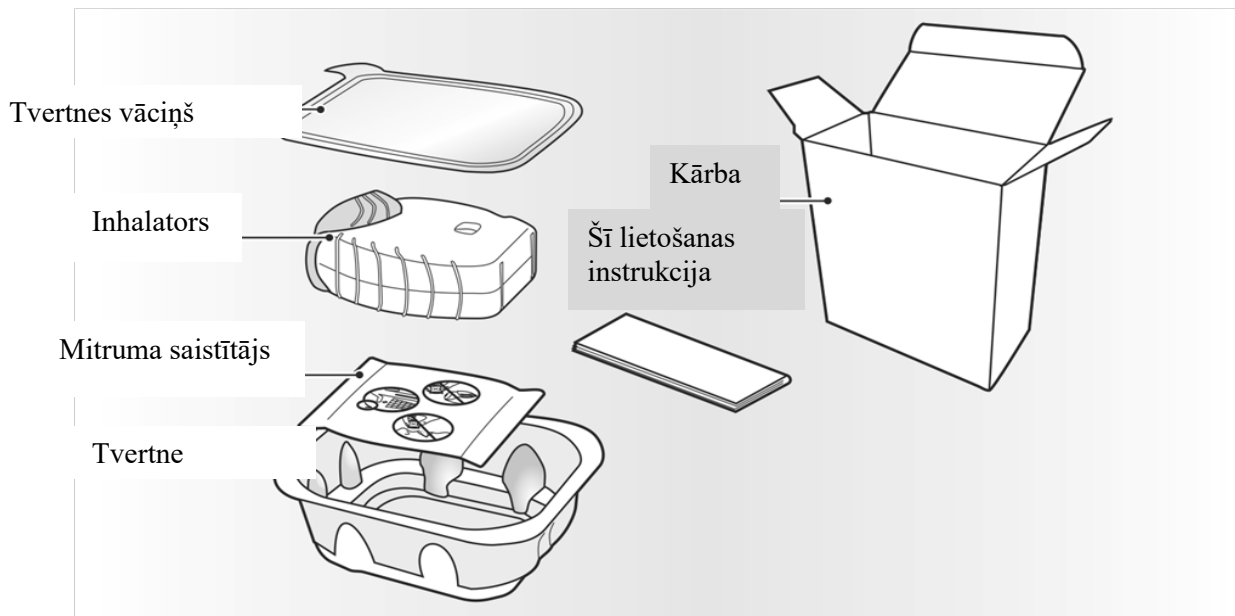
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Secīgi norādījumi par lietošanu

Kas ir Eliipta inhalators?

Kad pirmo reizi lietojat Relvar Eliipta, Jums nav jāpārbauda, vai tas darbojas labi, un nav nekādā īpašā veidā tas jā sagatavo lietošanai. Vienkārši ievērojiet šos secīgos norādījumus.

Jūsu RELVAR ELLIPTA inhalatora kārbas saturs



Inhalators ir iepakots tvertnē. **Neatveriet tvertni, kamēr neesat gatavs sākt lietot savas zāles.** Kad Jūs esat gatavs inhalatora lietošanai, noplēsiet vāciņu, lai atvērtu tvertni. Tvertnē atrodas **mitrumu saistoša paciņa**, kas mazina mitrumu. Izmetiet šo mitruma saistošo paciņu – **neatveriet, neēdiet un neieelpojiet to.**



Kad izņemsiet inhalatoru no tvertnes, tas būs aizvērtā stāvoklī. **Neatveriet inhalatoru, kamēr neesat gatavs inhalēt zāļu devu.** Kad tvertne ir atvērta, uz inhalatora uzlīmes paredzētajā vietā uzrakstiet „Izmest līdz” datumu. „Izmest līdz” datums ir 6 nedēļas pēc tvertnes atvēršanas datuma. Pēc šī datuma inhalatoru vairs nedrīkst lietot. Tvertni var izmest tūlīt pēc tās atvēršanas.

Ledusskapī uzglabātam inhalatoram pirms lietošanas jāļauj vismaz vienu stundu sasilt līdz istabas temperatūrai.

Tālāk aprakstītie norādījumi par 30 devu Eliipta inhalatora (zāles 30 dienām) lietošanu ir attiecināmi arī uz 14 devu Eliipta inhalatoru (zāles 14 dienām).

1. Izlasiet šo, pirms sākat

Ja atvērsiet un aizvērsiet vāciņu, neinhālējot zāles, Jūs zaudēsiet devu.

Zaudētā deva tiks droši saglabāta inhalatorā, taču to vairs nevarēs inhalēt.

Nav iespējams vienā inhalācijā nejauši inhalēt pārāk daudz zāļu vai dubultu devu.

Devu skaitītājs

Tas parāda, cik zāļu devu atlicis inhalatorā.

Pirms inhalatora lietošanas sākšanas tas rāda tieši 30 devu.

Katru reizi atverot vāciņu, skaitītājs parāda par 1 devu mazāk.

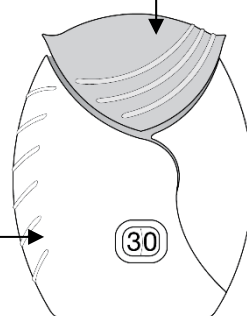
Kad atlicis mazāk par 10 devām, viena skaitītāja puse kļūst sarkana.

Kad būsiet izlietojis pēdējo devu, **viena skaitītāja puse būs sarkana un lodziņā būs redzams skaitlis 0.** Inhalators tagad ir tukšs.

Ja pēc tam atvērsiet vāciņu, sarkans būs pilnīgi viss devu skaitītājs, nevis tikai puse no tā.

Vācinš

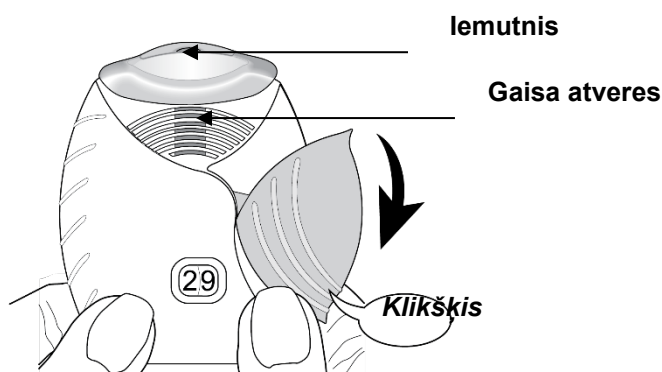
Katru reizi to atverot, tiek sagatavota viena zāļu deva.



2. Devas sagatavošana

Atveriet vāciņu, kad esat gatavs inhalēt devu. Inhalators nav jākrata.

- Slidīniet vāciņu uz leju, līdz sadzirdat klikšķi.



Tagad zāles ir gatavas inhalēšanai.

To apstiprina devu skaitītāja rādījums, kas samazinās par 1 devu.

- **Ja devu skaitītāja rādījums nesamazinās, kad sadzirdat klikšķi, inhalators zāles neizdalīs.** Aiznesiet to atpakaļ farmaceitam un lūdziet padomu.

3. Inhalējiet zāles

- Turiet inhalatoru nost no mutes un izelpojiet tik dziļi, lai tas Jums neradītu grūtības. Neizelpojiet inhalatorā.
- Ievietojiet iemutni starp lūpām un stingri ar lūpām to aptveriet. Neaizklājiet ar pirkstiem gaisa atveres.



Inhalācijas brīdī Jūsu lūpām jāaptver iemutņa kontūra.

Neaizklājiet ar pirkstiem gaisa atveres.

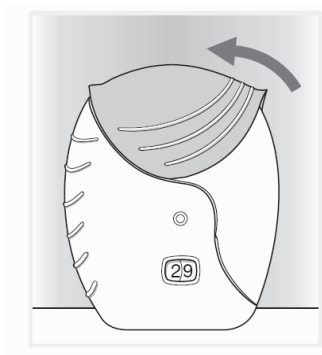
- Veiciet vienu ilgu, vienmērīgu un dziļu ieelpu. Pēc iespējas ilgāk aizturiet elpu (vismaz 3 – 4 sekundes).
- Attāliniet inhalatora iemutni no mutes.
- Lēnām un mierīgi izelpojiet.

Pat lietojot inhalatoru pareizi, Jūs varat nesagaršot un nesajust zāles.

Ja vēlaties iztīrīt iemutni, izmantojiet **sausu drāniņu, un tad** aizveriet vāciņu.

4. Aizveriet inhalatoru un izskalojiet muti

- Slidīniet vāciņu uz augšu līdz atdurei, pārsedzot iemutni.



- Pēc inhalatora lietošanas izskalojiet muti ar ūdeni, to nenorijot. Tā Jūs mazināsiet blakusparādību – mutes vai rīkles iekaisuma – iespējamību.