

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 92 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține furoat de fluticazonă 92 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenat de vilanterol) 22 micrograme. Aceasta corespunde unei unidoze de furoat de fluticazonă de 100 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenat de vilanterol) 25 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare doză eliberată conține lactoză monohidrat aproximativ 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat

Pulbere de culoare albă, într-un inhalator (Ellipta) de culoare gri deschis, cu un capac galben pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic

Relvar Ellipta este indicat în tratamentul regulat al astmului bronșic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, la care este adecvată utilizarea unui medicament combinat (beta₂ agoniști cu durată lungă de acțiune și corticosteroizi cu administrare inhalatorie):

- Pacienți la care nu se obține un control adecvat prin terapia cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie și beta₂ agoniști cu durată scurtă de acțiune cu administrare inhalatorie, utilizată la nevoie.
- Pacienți la care s-a obținut deja un control adecvat prin tratamentul concomitent cu un corticosteroid și un beta₂ agonist cu durată lungă de acțiune, ambii cu administrare inhalatorie.

BPOC (Bronhopneumopatia obstructivă cronică)

Relvar Ellipta este indicat în tratamentul simptomatic al adulților cu BPOC cu VEMS <70% din valoarea predictibilă normală (post-bronhodilatator) și cu un istoric de exacerbări, în ciuda administrării regulate a unei terapii bronhodilatatoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Astm bronșic

Pacienților cu astm bronșic ar trebui să li se prescrie concentrația de Relvar Ellipta care conține doza de furoat de fluticazonă potrivită pentru severitatea bolii lor. Medicii care recomandă medicamentul trebuie să cunoască faptul că la pacienții cu astm bronșic, o doză de furoat de fluticazonă (FF) de 100 micrograme administrată o dată pe zi produce efecte similare cu cele ale unei doze de propionat de fluticazonă (PF) de 250 micrograme administrată de două ori pe zi, în timp ce o doză de FF de 200 micrograme administrată o dată pe zi produce efectele similare cu cele ale unei doze de PF de 500 micrograme administrată de două ori pe zi.

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

La adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care necesită o doză mică sau medie de corticosteroizi cu administrare inhalatorie în asociere cu un beta₂ agonist cu durată lungă de acțiune, trebuie utilizată o doză inițială de o inhalare de Relvar Ellipta de 92/22 micrograme o dată pe zi. Dacă pacienții nu obțin un control adecvat cu Relvar Ellipta 92/22 micrograme, doza poate fi crescută până la 184/22 micrograme, și astfel se poate asigura o îmbunătățire suplimentară a controlului astmului bronșic.

Pacienții trebuie reevaluați în mod regulat de către un profesionist din domeniul sănătății, astfel încât concentrația de furoat de fluticazonă/vilanterol să rămână la un nivel optim și să fie modificată doar la recomandarea medicului. Doza trebuie ajustată până la doza minimă cu care se menține un control eficient al simptomelor.

Relvar Ellipta 184/22 micrograme trebuie utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste care necesită o doză mai mare de corticosteroizi cu administrare inhalatorie în asociere cu beta₂ agoniști cu durată lungă de acțiune.

În general, pacienții prezintă o îmbunătățire a funcției pulmonare în decurs de 15 minute după inhalarea Relvar Ellipta.

Cu toate acestea, pacientul trebuie informat cu privire la necesitatea unei utilizări zilnice, regulate, pentru a menține sub control simptomele astmului bronșic, iar utilizarea trebuie să continue chiar și în absența simptomelor.

În cazul în care apar simptome în perioada dintre administrarea dozelor, pentru ameliorarea imediată a manifestărilor trebuie utilizat un beta₂ agonist cu durată scurtă de acțiune cu administrare inhalatorie.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Siguranța și eficacitatea Relvar Ellipta la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite în indicația de astm bronșic.

Relvar Ellipta nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

BPOC

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

O inhalare de Relvar Ellipta 92 /22 micrograme o dată pe zi.

Relvar Ellipta 184/22 micrograme nu este indicat la pacienții cu BPOC. Nu există niciun beneficiu suplimentar al dozei de 184/22 micrograme, în comparație cu doza de 92/22 micrograme și există un risc potențial crescut de pneumonie și de reacții adverse asociate terapiei cu corticosteroizi administrați sistemic (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În general, pacienții prezintă o îmbunătățire a funcției pulmonare în decurs de 16-17 minute după inhalarea Relvar Ellipta.

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a Relvar Ellipta la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) pentru indicația de BPOC.

Categorii speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă au indicat o creștere a expunerii sistemice la furoat de fluticazonă (atât C_{max} cât și ASC) (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică, care pot prezenta un risc crescut de reacții adverse sistemice asociate terapiei cu corticosteroizi. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă doza maximă este de 92/22 micrograme (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Relvar Ellipta este doar pentru inhalare pe cale orală.

Trebuie administrat la aceeași oră, în fiecare zi.

Decizia finală în ceea ce privește administrarea medicamentului seara sau dimineața rămâne la latitudinea medicului.

După inhalare, pacienții trebuie să-și clătească gura cu apă, fără a înghiți.

Dacă se omite o doză, următoarea doză trebuie luată a doua zi, la ora obișnuită.

Dacă este păstrat la frigider, înainte de utilizare inhalatorul trebuie lăsat cel puțin o oră, pentru a ajunge la temperatura camerei.

La prima utilizare a inhalatorului nu este necesară verificarea funcționării corespunzătoare și pregătirea pentru utilizare într-un mod special. Trebuie urmate instrucțiunile de utilizare pas cu pas.

Inhalatorul Ellipta este ambalat într-o tăviță ce conține un pliculeț cu desicant, pentru reducerea umidității. Pliculețul cu desicant trebuie aruncat și nu trebuie deschis, ingerat sau inhalat. Pacientul trebuie sfătuit să nu deschidă tăvița până când nu este pregătit să inhaleze o doză.

Când inhalatorul este scos din tăviță, acesta va fi în poziția "închis". Spațiul alocat pe eticheta inhalatorului pentru „A se folosi până la” trebuie completat cu data corespunzătoare. Data de completat în dreptul „A se folosi până la” este de 6 săptămâni de la data deschiderii tăviței. După această dată inhalatorul nu mai trebuie să fie utilizat. Tăvița poate fi aruncată după prima deschidere.

Instrucțiunile de utilizare pas cu pas prezentate mai jos pentru inhalatorul Ellipta cu 30 doze (pentru 30 zile) sunt valabile și pentru inhalatorul Ellipta cu 14 doze (pentru 14 zile).

Instrucțiuni de utilizare

1. A se citi aceste instrucțiuni înainte de utilizare

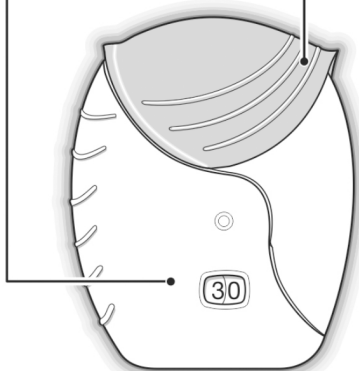
În cazul în care se deschide și se închide capacul inhalatorului fără ca pacientul să inhaleze medicamentul, doza se va pierde. Doza pierdută va rămâne în siguranță în interiorul inhalatorului, dar nu va mai fi disponibilă pentru a fi inhalată. Nu există posibilitatea de a utiliza în mod accidental o cantitate mai mare de medicament sau o doză dublă într-o singură inhalare.

Contor doze

Acesta indică numărul dozelor de medicație rămase în inhalator.
Înainte ca inhalatorul să înceapă să fie folosit, indică exact 30 doze. Contorizează descrescător cu o doză de fiecare dată când deschizi capacul.
Când rămân mai puțin de 10 doze, jumătate din contor devine roșu. După ce ai folosit ultima doză **jumătate din contor devine roșu și este afișată cifra 0.** Inhalatorul tău este acum gol.
Dacă apoi deschizi capacul contorul devine din jumătate roșu în complet roșu.

Capac

De fiecare dată când deschizi capacul o doză de medicație este pregătită.



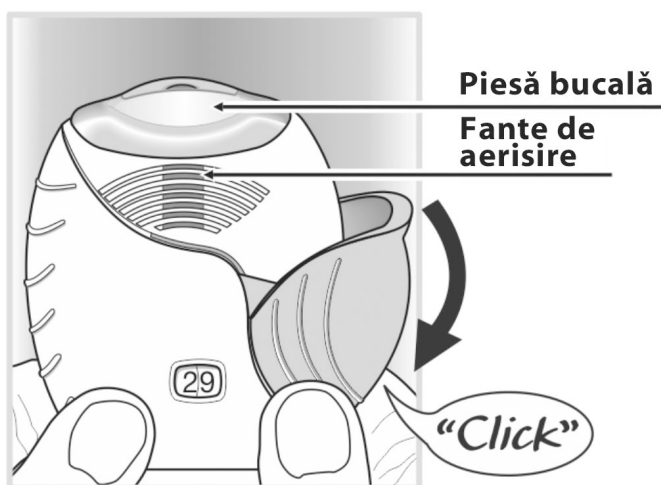
2. Pregătirea unei doze

Pacientul va deschide capacul atunci când este pregătit să inhaleze o doză. Inhalatorul nu trebuie agitat.

Se glisează capacul în jos până când se aude un “click”.

Medicamentul este acum pregătit pentru inhalare. Dispozitivul de numărare a dozelor va scădea cu 1 unitate pentru confirmarea utilizării dozei.

În cazul în care dispozitivul de numărare a dozelor nu indică o scădere după ce s-a auzit click-ul, inhalatorul nu va elibera o doză și trebuie dus înapoi la farmacist pentru recomandări.



3. Cum se inhalează medicamentul

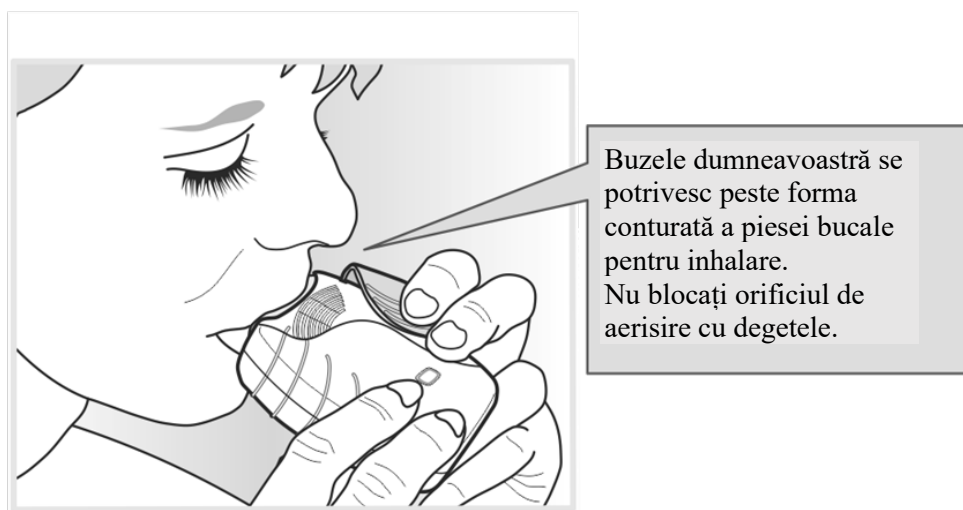
Inhalatorul trebuie ținut la distanță de gură, pacientul expirând atât cât se simte confortabil, dar fără a expira direct în inhalator.

Piesa bucală trebuie pusă între buze, iar buzele trebuie apoi strânse ferm împrejurul acesteia. Orificiile de aerisire nu trebuie obstruate cu degetele în timpul utilizării.

Se inhalează printr-o inspirație lungă, fermă și profundă. Respirația trebuie ținută cât mai mult timp posibil (cel puțin 3-4 secunde).

Se îndepărtează inhalatorul de la gură

- Se expiră încet și ușor



Este posibil să nu se simtă gustul sau să nu se simtă medicamentul, chiar și atunci când inhalatorul este utilizat corect.

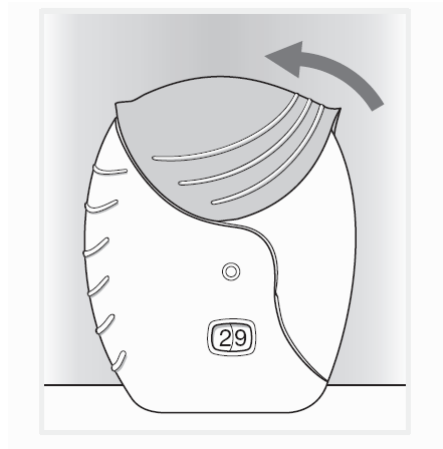
Piesa bucală a inhalatorului poate fi curățată folosind un șervețel uscat, înainte de a închide capacul.

4. Închiderea inhalatorului și clătirea cavității bucale

Se glisează capacul în sus, până când acesta va acoperi piesa bucală.

După ce a folosit inhalatorul, pacientul trebuie să își clătească cavitatea bucală cu apă, fără a o înghiți.

Astfel se va preveni apariția aftelor la nivelul cavității bucale sau gâtului, ca reacție adversă.



4.3 **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Agravare a bolii

Combinăția furoat de fluticazonă/vilanterol nu trebuie utilizată pentru a trata simptomele acute de astm bronșic sau o exacerbare acută a BPOC, pentru care este necesară administrarea unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune. Utilizarea frecventă a bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune pentru ameliorarea simptomelor indică o scădere a controlului terapeutic și, în acest caz, pacienții trebuie consultați de către un medic.

Pacienții nu trebuie să oprească tratamentul cu furoat de fluticazonă/vilanterol pentru astm bronșic sau BPOC fără recomandarea medicului, deoarece simptomele pot reapărea după întreruperea tratamentului.

În timpul tratamentului cu furoat de fluticazonă/vilanterol pot să apară reacții adverse corelate cu astmul bronșic și exacerbări ale simptomatologiei. Pacienții trebuie îndrumați să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului în cazul în care nu obțin un control al simptomelor de astm bronșic sau dacă acestea se agravează după inițierea tratamentului cu Relvar Ellipta.

Bronhospasm paradoxal

Bronhospasmul paradoxal poate să apară, cu o accentuare imediată a wheezing-ului după administrarea dozei. Acesta trebuie tratat imediat cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune cu administrare inhalatorie. Tratamentul cu Relvar Ellipta trebuie întrerupt imediat, pacientul va fi evaluat și, dacă este necesar, se va prescrie un tratament alternativ.

Efecte cardiovasculare

În cazul medicamentelor simpatomimetice, inclusiv Relvar Ellipta, se pot observa reacții cardiovasculare, cum sunt aritmii cardiace, ca de exemplu tahicardie supraventriculară și extrasistole. Într-un studiu clinic controlat cu placebo la subiecți cu BPOC moderată și antecedente de sau risc crescut de boală cardiovasculară, nu a existat o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții tratați cu furoat de fluticazonă/vilanterol față de placebo (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, combinația furoat de fluticazonă/vilanterol trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe sau cu tulburări ale ritmului bătăilor inimii, tireotxicoză, valori reduse ale potasiului în sânge netratate sau la pacienții cu predispoziție la valori reduse ale potasiului în sânge.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie utilizată doza de 92/22 micrograme, iar pacienții trebuie monitorizați pentru a observa apariția reacțiilor adverse asociate terapiei cu corticosteroizi administrați sistemic (vezi pct. 5.2).

Efecte sistemice de tip corticosteroid

Efecte sistemice pot apărea în cazul utilizării oricărui corticosteroid cu administrare inhalatorie, în special în cazul dozelor mari, prescrise pentru perioade lungi de timp. Este mai puțin probabil ca aceste efecte să apară, comparativ cu corticosteroizii administrați pe cale orală. Eventualele efecte sistemice includ sindromul Cushing, manifestările cushingoide, supresia glandelor suprarenale, scăderea densității minerale osoase, retardul de creștere la copii și adolescenți, cataracta și glaucomul și mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale ce includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii).

Combinația furoat de fluticazonă/vilanterol trebuie administrată cu atenție la pacienții cu tuberculoză pulmonară sau la pacienții cu infecții cronice sau netratate.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice la corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri de creștere a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat și acest lucru trebuie luat în considerare atunci când medicamentul este prescris pacienților cu istoric de diabet zaharat.

Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul produselor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Pneumonia la pacienții cu astm bronșic

Incidența cazurilor de pneumonie la pacienții cu astm bronșic a fost frecventă la doze mai mari. Incidența cazurilor de pneumonie la pacienții cu astm bronșic tratați cu doza de furoat de fluticazonă/vilanterol de 184/22 micrograme a fost numeric mai mare comparativ cu pacienții care utilizau doza de furoat de fluticazonă/vilanterol de 92/22 micrograme sau placebo. Nu s-au identificat factori de risc.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic mediate de combinația furoat de fluticazonă/vilanterol administrată în doze terapeutice sunt considerate puțin probabile, datorită concentrațiilor plasmatice reduse atinse după administrarea inhalatorie.

Interacțiuni cu beta-blocante

Blocantele beta₂-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agoniștilor beta₂-adrenergici. Utilizarea concomitentă a ambelor blocante beta₂-adrenergice, non-selective și selective, trebuie evitată, cu excepția cazului în care există motive întemeiate pentru utilizarea acestora.

Interacțiuni cu inhibitori ai CYP3A4

Ambele substanțe active ale combinației furoat de fluticazonă/vilanterol sunt eliminate rapid prin metabolizare extensivă la nivelul primului pasaj hepatic, metabolizare mediată de enzima hepatică CYP3A4.

Se recomandă prudență atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, medicamente care conțin cobicistat) deoarece există riscul de creștere a expunerii sistemice atât la furoat de fluticazonă cât și la vilanterol. Administrarea concomitentă trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice nedorite induse de corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea acestor tipuri de reacții adverse sistemice nedorite induse de corticosteroizi. S-a efectuat un studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase ca urmare a administrării unor doze repetate de inhibitori ai CYP3A4, la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat tratament concomitent cu furoat de fluticazonă/vilanterol (184/22 micrograme) și ketoconazol (400mg), un inhibitor puternic al CYP3A4. Administrarea concomitentă a dus la o creștere a mediei ASC₍₀₋₂₄₎ și C_{max} a furoatului de fluticazonă cu 36% și respectiv 33%. Creșterea expunerii la furoat de fluticazonă a fost asociată cu o reducere de 27% a mediei ponderate în 0-24 de ore a cortizolului seric. Administrarea concomitentă a condus la o creștere a mediei ASC_(0-t) și C_{max} a vilanterolului cu 65% și respectiv 22%. Creșterea expunerii la vilanterol nu a fost asociată cu o creștere a efectelor sistemice asociate administrării de beta₂-agoniști asupra ritmului cardiac, potasemiei sau intervalului QTcF.

Interacțiuni cu inhibitori ai glicoproteinei P

Furoatul de fluticazonă și vilanterolul sunt substraturi ale glicoproteinei P (P-gp). Un studiu de farmacologie clinică efectuat la subiecți sănătoși la care s-a administrat concomitent vilanterol și verapamil, un inhibitor puternic al P-gp și inhibitor moderat al CYP3A4 nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii vilanterolului. Nu s-au efectuat studii de farmacologie clinică cu un inhibitor P-gp specific și furoat de fluticazonă.

Medicamente simpatomimetice

Administrarea concomitentă cu alte medicamente simpatomimetice (ca monoterapie sau ca parte a unui tratament asociat) poate potența reacțiile adverse la furoat de fluticazonă/vilanterol. Relvar Ellipta nu trebuie utilizat în asociere cu alți agonști beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune sau cu medicamente care conțin agonști beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la expuneri care nu sunt relevante clinic (vezi pct. 5.3). Nu există date sau acestea sunt limitate în ceea ce privește utilizarea furoatului de fluticazonă și vilanterolului trifenatat la femeile gravide.

Administrarea de furoat de fluticazonă/vilanterol la femeile gravide trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul pentru mamă este mai mare decât orice eventual risc pentru făt.

Alăptarea

Nu există informații suficiente cu privire la excreția metaboliților furoatului de fluticazonă și/sau ai vilanterol trifenatat în laptele matern. Cu toate acestea, alți corticosteroizi și beta₂-agonști sunt detectați în laptele matern (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați la sân.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu furoat de fluticazonă/vilanterol, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate la om. Studiile la animale nu au arătat niciun efect al furoatului de fluticazonă/vilanterolului trifenatat asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Furoatul de fluticazonă sau vilanterolul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele obținute din studiile clinice vaste efectuate la pacienți cu astm bronșic și BPOC au fost utilizate pentru a determina frecvența reacțiilor adverse asociate cu administrarea de furoat de fluticazonă/vilanterol. În programul de dezvoltare clinică pentru controlul astmului bronșic, un total de 7034 pacienți au fost incluși într-o evaluare integrată a reacțiilor adverse. În programul de dezvoltare clinică pentru BPOC, un total de 6237 pacienți au fost incluși într-o evaluare integrată a reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la furoat de fluticazonă și vilanterol au fost cefaleea și rinofaringita. Cu excepția pneumoniei și fracturilor, profilul de siguranță a fost similar la pacienții cu astm bronșic și la cei cu BPOC. În timpul studiilor clinice, pneumonia și fracturile au fost mai frecvent observate la pacienții cu BPOC.

Lista reacțiilor adverse, sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Reacție(i) adversă(e)	Frecvență
Infecții și infestări	Pneumonie* Infecții ale căilor respiratorii superioare Bronșită Gripă Candidoză la nivelul cavității bucale și gâtului	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie, angioedem, erupție cutanată tranzitorie și urticarie	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Anxietate	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Tremor	Foarte frecvente Rare
Tulburări oculare	Vedere încețoșată (vezi pct 4.4)	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Extrasistole Palpitații Tahicardie	Mai puțin frecvente Rare Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringită Durere orofaringiană Sinuzită Faringită Rinită Tuse Disfonie Bronhospasm paradoxal	Foarte frecvente Frecvente Rare
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie Dorsalgie Fracturi** Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente

*, ** A se vedea mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Pneumonie (vezi pct. 4.4)

În cadrul unei analize integrate a două studii repetate cu durata de un an, efectuate la pacienți cu BPOC moderată până la severă (valoarea medie estimată a VEMS₁ la screening după administrarea bronhodilatatorului a fost de 45%, deviație standard (DS) 13%) care au prezentat o exacerbare în anul anterior (n = 3255), numărul de cazuri de pneumonie la 1000 de pacienți/an a fost de 97,9 la administrarea dozei de FF/VI 184/22 micrograme, de 85,7 la doza de FF/VI 92/22 micrograme și de 42,3 în cadrul grupului tratat cu doza de VI 22 micrograme. Pentru pneumonia severă numărul corespunzător de cazuri la 1000 de pacienți/an a fost de 33,6, 35,5 și respectiv 7,6, în timp ce pentru pneumonia gravă numărul corespunzător de cazuri la 1000 de pacienți /an a fost de 35,1 pentru doza de FF/VI 184/22 micrograme, de 42,9 pentru doza de FF/VI 92/22 micrograme și de 12, 1 pentru doza de VI 22 micrograme. În cele din urmă, cazurile letale de pneumonie, cu expunere ajustată, au fost de 8,8 pentru doza de FF/VI 184/22 micrograme în comparație cu 1,5 pentru doza de FF/VI 92/22 micrograme și 0 pentru doza de VI 22 micrograme.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo (SUMMIT) la subiecți cu BPOC moderată (valoarea medie procentuală a VEMS₁ la screening după administrarea bronhodilatatorului a fost de 60%, DS 6%) și antecedente de sau un risc crescut de boală cardiovasculară, incidența pneumoniei cu FF/VI, FF, VI și placebo a fost: evenimente adverse (6%, 5%, 4%, 5%); evenimente adverse grave (3%, 4%, 3%, 3%); decese în timpul tratamentului din cauza pneumoniei (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); ratele ajustate de expunere (pentru 1000 pacienți ani) au fost: evenimente adverse (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); evenimente adverse grave (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); respectiv decese în timpul tratamentului din cauza pneumoniei (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

Într-o analiză integrată a rezultatelor din 11 studii efectuate la pacienți cu astm bronșic (7034 pacienți) incidența pneumoniei la 1000 de pacienți/an a fost de 18,4 pentru doza de FF/VI 184/22 micrograme comparativ cu 9,6 pentru doza de FF/VI 92/22 micrograme și cu 8,0 în grupul la care s-a administrat placebo.

**Fracturi

În două studii repetate cu durata de 12 luni, efectuate la un total de 3255 de pacienți cu BPOC, incidența generală a fracturilor osoase a fost redusă în toate grupurile de tratament, cu o incidență mai mare în toate grupurile tratate cu Relvar Elipta (2%), comparativ cu grupul tratat cu doza de vilanterol 22 micrograme (<1%). Deși au existat mai multe fracturi în grupurile tratate cu Relvar Elipta, comparativ cu grupul tratat cu doza de vilanterol 22 micrograme, fracturile asociate în mod tipic cu administrarea de corticosteroizi (de exemplu compresie spinală/fracturi ale coloanei vertebrale toraco-lombare, fracturi de șold și acetabulare) au apărut la <1% din grupurile de tratament cu Relvar Elipta și vilanterol.

Pentru studiul SUMMIT, incidența tuturor evenimentelor de fractură cu FF/VI, FF, VI și placebo a fost de 2% pentru fiecare braț de tratament; incidența fracturilor frecvent asociate cu utilizarea CSI a fost mai mică de 1% în fiecare braț de tratament. Ratele ajustate de expunere (pentru 1000 pacienți ani) pentru toate evenimentele de fractură au fost de 13,6, 12,8, 13,2, respectiv 11,5; incidența fracturilor frecvent asociate cu utilizarea CSI a fost 3,4, 3,9, 2,4, respectiv 2,1.

Într-o analiză integrată a datelor din 11 studii efectuate la pacienți cu astm bronșic (7034 pacienți), incidența fracturilor a fost de <1%, și în general a fost asociată cu traumatisme.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Supradozajul cu furoat de fluticazonă/vilanterol poate produce semne și simptome cauzate de acțiunile individuale ale componentelor, inclusiv cele observate în cazul supradozajului cu alți beta₂-agoniști și în concordanță cu efectele cunoscute ale clasei de corticosteroizi cu administrare inhalatorie (vezi pct. 4.4).

Tratament

Nu există un tratament specific în cazul supradozajului cu furoat de fluticazonă/vilanterol. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv, cu monitorizare adecvată, în funcție de necesități.

Beta-blocada cardioselectivă trebuie luată în considerare numai în cazul unor efecte profunde ale supradozajului cu vilanterol, care reprezintă o preocupare clinică și dacă pacienții nu răspund la măsurile suportive. Medicamentele beta-blocante cardioselective trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu istoric de bronhospasm.

Abordarea terapeutică ulterioară va avea în vedere recomandările clinice sau cele ale Agenției Naționale pentru Substanțe și Preparate Chimice Periculoase, dacă sunt disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în combinație cu corticosteroizi sau cu alte medicamente, excluzând medicamente anticolinergice, codul ATC: R03AK10.

Mecanism de acțiune

Furoatul de fluticazonă și vilanterolul reprezintă două clase de medicamente (un corticosteroid sintetic și un agonist selectiv al receptorilor beta₂ cu durată lungă de acțiune).

Efecte farmacodinamice

Furoat de fluticazonă

Furoatul de fluticazonă este un corticosteroid trifluorinat de sinteză, cu acțiune anti-inflamatorie puternică. Nu se cunoaște mecanismul exact prin care furoatul de fluticazonă acționează asupra simptomelor astmului bronșic și ale BPOC. Corticosteroizii s-au dovedit a avea o gamă largă de acțiuni asupra mai multor tipuri de celule (de exemplu, eozinofile, macrofage, limfocite) și mediatori (de exemplu, citokinele și chemokinele implicate în inflamație).

Vilanterol trifenatat

Vilanterolul trifenatat este un agonist beta₂-adrenergic, selectiv, cu durată lungă de acțiune (BADLA). Efectele farmacologice ale substanțelor active agoniste beta₂-adrenergici, inclusiv vilanterol trifenatat sunt, cel puțin parțial, atribuite stimulării adenilatciclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia adenozei trifosfat (ATP) în adozin -3, 5- monofosfat ciclic (AMP ciclic). Creșterea concentrației AMP

ciclic duce la relaxarea musculaturii netede bronșice și la inhibarea eliberării mediatorilor de hipersensibilitate imediată din celule, în special din mastocite.

Interacțiunile moleculare apar între corticosteroizi și BADLA, interacțiuni prin care steroizii activează gena beta₂-receptorilor, crescând numărul și sensibilitatea receptorilor, iar BADLA pregătește receptorul glucocorticoid pentru activarea dependentă de steroizi și crește translocarea de celule nucleare. Aceste interacțiuni sinergice se reflectă într-o activitate anti-inflamatorie crescută, care a fost demonstrată *in vitro* și *in vivo*, într-o varietate de celule inflamatorii relevante pentru fiziopatologia astmului bronșic și BPOC. La nivelul celulelor mononucleare din sângele periferic de la subiecți cu BPOC, a fost observat un efect antiinflamator mai accentuat la combinația furoat de fluticazonă/vilanterol față de furoat de fluticazonă în monoterapie la concentrațiile obținute cu dozele clinice. Efectul antiinflamator crescut al componentei BADLA a fost similar cu cel obținut cu alte combinații CSI/BADLA.

Eficacitate și siguranță clinică

Astm bronșic

Trei studii de fază III, randomizate, dublu-orb (HZA106827, HZA106829 și HZA106837) cu durate diferite, au evaluat siguranța și eficacitatea administrării combinației furoat de fluticazonă/vilanterol la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent. Toți subiecții au utilizat un CSI (corticosteroid cu administrare inhalatorie), cu sau fără BADLA, timp de cel puțin 12 săptămâni înainte de vizita 1. În studiul HZA106837, toți pacienții au avut cel puțin o exacerbare care a necesitat tratament cu corticosteroizi cu administrare orală în anul anterior vizitei 1. Studiul HZA106827 a avut o durată de 12 săptămâni și a evaluat eficacitatea tratamentului combinației furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme [n = 201] și cu FF (furoat de fluticazonă) în doză de 92 micrograme [n = 205], comparativ cu utilizarea de placebo [n = 203], toate administrate o singură dată pe zi. Studiul HZA106829 a avut o durată de 24 săptămâni și a evaluat eficacitatea tratamentului cu furoat de fluticazonă/vilanterol 184/22 micrograme [n = 197] și FF de 184 micrograme [n = 194]), ambele administrate o singură dată pe zi, comparativ cu propionatul de fluticazonă (FP) 500 micrograme administrat de două ori pe zi [n = 195].

În studiul HZA106827/HZA106829, criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității au fost modificarea față de valoarea inițială a VEMS pre-doză la vizita clinică (înainte de administrarea bronhodilatatorului și a dozei) la sfârșitul perioadei de tratament la toți subiecții și media ponderată a VEMS în serie în decurs de 0-24 ore după administrarea dozei, calculată la un subgrup de subiecți, la sfârșitul perioadei de tratament. Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență în timpul tratamentului a fost un criteriu de evaluare secundar. Rezultatele criteriilor finale de evaluare principale și secundare esențiale din aceste studii sunt descrise în Tabelul 1.

Tabel 1 – Rezultatele criteriilor finale de evaluare principale și secundare esențiale din studiile HZA106827 și HZA106829

Număr studiu	HZA106829		HZA106827	
	Doza terapeutică FF/VI*(micrograme)	FF/VI 184/22 o dată pe zi comparativ cu FF 184 o dată pe zi	FF/VI 184/22 o dată pe zi vs FP 500 de două ori pe zi	FF/VI 92/22 o dată pe zi vs FF 92 o dată pe zi
Modificarea față de valoarea inițială a VEMS pre-doză la ultima observație extrapolată (LOCF)				
Diferența de tratament Valoarea P (95% Î)	193mL p<0,001 (108, 277)	210mL p<0,001 (127, 294)	36mL p=0,405 (-48, 120)	172mL p<0,001 (87, 258)
Media ponderată a VEMS în serie în decurs de 0-24 ore după administrarea dozei				

Număr studiu	HZA106829		HZA106827	
Diferența de tratament Valoarea P (95% ÎI)	136mL p=0,048 (1, 270)	206mL p=0,003 (73, 339)	116mL p=0,06 (-5, 236)	302mL p<0,001 (178, 426)
Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență				
Diferența de tratament Valoarea P (95% ÎI)	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)
Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără simptome				
Diferența de tratament Valoarea P (95% ÎI)	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)
Modificarea față de valoarea inițială a fluxului expirator de vârf dimineața				
Diferența de tratament Valoarea P (95% ÎI)	33,5L/min p<0,001 (22,3, 41,7)	32,9L/min p<0,001 (24,8, 41,1)	14,6L/min p<0,001 (7,9, 21,3)	33,3L/min p<0,001 (26,5, 40,0)
Modificarea față de valoarea inițială a fluxului expirator de vârf seara				
Diferența de tratament Valoarea P (95% ÎI)	30,7L/min p<0,001 (22,5, 38,9)	26,2L/min p<0,001 (18,0, 34,3)	12,3L/min p<0,001 (5,8, 18,8)	28,2L/min p<0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI =furoat de fluticazonă/vilanterol

Studiul HZA106837 a avut o durată variabilă de tratament (de la un minimum de 24 de săptămâni la maxim 76 de săptămâni, majoritatea pacienților fiind tratați timp de cel puțin 52 de săptămâni). În studiul HZA106837, pacienții au fost randomizați să utilizeze fie furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme [n = 1009] fie FF 92 micrograme [n = 1010], ambele administrate o dată pe zi. În studiul HZA106837, criteriul final principal de evaluare a fost intervalul de timp până la prima exacerbare severă a astmului bronșic. O exacerbare severă a astmului bronșic a fost definită ca fiind o deteriorare a astmului bronșic ce a necesitat utilizarea sistemică de corticosteroizi timp de cel puțin 3 zile sau spitalizarea bolnavului sau prezentarea la camera de gardă din cauza astmului bronșic care necesită administrarea sistemică de corticosteroizi. Modificarea mediei ajustate a VEMS pre-doză față de valoarea inițială a fost, de asemenea, evaluată ca un criteriu final de evaluare secundar.

În studiul HZA106837, riscul de a prezenta o exacerbare severă a astmului bronșic la pacienții tratați cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme a fost redus cu 20%, comparativ cu monoterapia cu FF 92 micrograme (risc relativ 0,795, p = 0,036 95% ÎI 0,642, 0,985). Rata exacerbărilor severe ale astmului bronșic pe pacient pe an a fost de 0,19 în grupul tratat cu doza de FF 92 micrograme (aproximativ 1 la fiecare 5 ani) și de 0,14 în grupul tratat cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme (aproximativ 1 la fiecare 7 ani). Raportul dintre rata exacerbărilor pentru furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme comparativ cu doza de FF 92 micrograme a fost de 0,755 (ÎI 95% 0,603, 0,945). Aceasta reprezintă o reducere cu 25% a ratei de exacerbări severe ale astmului bronșic la pacienții tratați cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme în comparație cu terapia cu doza de FF 92 micrograme (p = 0,014). Efectul bronhodilatator pe o perioadă de 24 de ore al combinației furoat de fluticazonă/vilanterol s-a menținut de-a lungul unei perioade de tratament de un an, fără a exista dovezi ale pierderii eficacității (fără tahifilaxie). Doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92 /22 micrograme a demonstrat în mod constant îmbunătățiri de la 83 ml la 95 ml ale VEMS pre-doză în săptămânile 12, 36 și 52 și la momentul final, comparativ cu doza de FF 92 micrograme (p <0,001 ÎI 95% 52, 126 ml la momentul final). Patruzeci și patru la sută dintre pacienții din grupul tratat cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 au obținut un control satisfăcător (ACQ7 ≤ 0,75), la finalul tratamentului, comparativ cu 36% dintre subiecții din grupul tratat cu FF 92 micrograme (p <0,001 ÎI 95% 1,23, 1,82).

Studii comparative cu asocieri de salmeterol/propionat de fluticazonă

Într-un studiu cu durata de 24 săptămâni (HZA113091) efectuat la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent, necontrolat prin tratament, atât doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme administrată o dată pe zi, seara cât și doza de salmeterol/FP 50/220 micrograme, administrată de două ori pe zi, au demonstrat îmbunătățiri ale funcției pulmonare față de momentul inițial. Creșterile mediei ajustate în urma tratamentului față de valoarea inițială a mediei ponderate a VEMS într-o perioadă de 0-24 ore cu 341 ml (furoat de fluticazonă/vilanterol) și cu 377 ml (salmeterol/FP) au demonstrat o îmbunătățire generală a funcției pulmonare în decurs de 24 de ore, pentru ambele tratamente. Media ajustată a diferenței între tratamente, de 37 ml, între grupurile de tratament, nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,162$). Pentru subiecții cu VEMS pre-doză din grupul tratat cu furoat de fluticazonă/vilanterol s-a obținut o modificare medie LS față de valoarea inițială de 281 ml, iar subiecții din grupul tratat cu salmeterol/FP au înregistrat o modificare de 300 ml; diferența mediei ajustate de 19 ml (95% ÎI: -0,073 , 0,034) nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,485$).

A fost derulat un studiu randomizat, dublu-orb, cu grup paralel și durata de 24 de săptămâni (201378) pentru demonstrarea non-inferiorității (aplicându-se o marjă de -100 ml pentru VEMS pre-doză) tratamentului cu furoat de fluticazonă/vilanterol în doză de 92/22 micrograme o dată pe zi față de cel cu salmeterol/FP 50/250 micrograme de două ori pe zi la adulți și adolescenți cu astm bronșic controlat în mod adecvat după 4 săptămâni de tratament deschis cu salmeterol/FP 50/250 micrograme de două ori pe zi (N=1504). Subiecții randomizați la FF/VI o dată pe zi au continuat să prezinte o ameliorare a funcției pulmonare comparabilă cu a subiecților randomizați la salmeterol/FP de două ori pe zi [diferență de +19 ml în ceea ce privește VEMS pre-doză (ÎI 95%: -11, 49)].

Nu au mai fost efectuate alte studii comparative versus salmeterol/FP sau versus alte combinații CSI/BADLA pentru a compara efectele asupra exacerbărilor din astmul bronșic.

Monoterapia cu furoat de fluticazonă

Un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat placebo (FFA112059) a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu doza de FF 92 micrograme administrată o dată pe zi [$n = 114$] și a tratamentului cu doza de FP 250 micrograme de două ori pe zi [$n = 114$], comparativ cu administrarea de placebo [$n = 115$] la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent. Toți subiecții trebuiau să fi urmat tratament cu o doză stabilă de CSI timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de vizita 1 (vizita de screening) iar utilizarea de BADLA nu a fost permisă timp de 4 săptămâni de la vizita 1. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea față de valoarea inițială a VEMS pre-doză la vizita clinică (înainte de administrarea bronhodilatatorului și înainte de administrarea dozei) la sfârșitul perioadei de tratament. Modificarea față de momentul inițial a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență în timpul tratamentului a fost un criteriu de evaluare secundar. La finalul celor 24 de săptămâni administrarea dozei de FF 92 micrograme și a dozei de FP au crescut VEMS pre-doză la 146 ml (ÎI 95% 36, 257 ml, $p = 0,009$) și respectiv la 145 ml (ÎI 95% 33, 257 ml, $p = 0,011$), în comparație cu placebo. Atât FF cât și FP au crescut procentul corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență cu 14,8% (ÎI 95% 6,9, 22,7, $p < 0,001$) și respectiv cu 17,9% (ÎI 95% 10,0, 25,7, $p < 0,001$), comparativ cu administrarea de placebo.

Studiu de provocare cu alergen

Efectul bronchoprotector al dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme asupra răspunsului astmatic precoce și tardiv la alergenul administrat inhalator a fost evaluat într-un studiu cu doze repetate, controlat placebo, încrucișat, cu patru grupuri de tratament (HZA113126) la pacienți cu astm bronșic ușor. Pacienții au fost randomizați să utilizeze furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme, FF 92 micrograme, vilanterol 22 micrograme sau placebo o dată pe zi, timp de 21 zile, după care a urmat o

provocare cu alergen la o oră după ultima doză. Alergenul a fost acarianul de praf din casă, părul de pisică sau polenul de mesteacăn, iar selecția s-a bazat pe teste individuale de screening. Măsurătorile pentru VEMS în serie au fost comparate cu valorile obținute înainte de provocarea cu alergen, după inhalarea unei soluții saline (la momentul inițial). În general, cel mai pronunțat efect asupra răspunsului astmatic precoce s-a observat la tratamentul cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme în comparație cu FF 92 micrograme sau monoterapia cu vilanterol 22 micrograme. Atât doze de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme cât și doza de FF 92 micrograme au anulat, practic, răspunsul astmatic tardiv, în comparație cu monoterapia cu vilanterol. Doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme a oferit o protecție semnificativ mai mare împotriva hiper-reactivității bronșice induse de alergen, în comparație cu monoterapia cu FF și vilanterol, așa cum s-a stabilit în Ziua 22 prin provocarea cu metacolină.

Studiul privind efectele bronhoprotectoare și asupra axei HPA

Efectele bronhoprotectoare și asupra axei HPA ale FF comparativ cu FP sau budesonida (BUD) au fost evaluate în cadrul unui studiu de creștere treptată repetată a dozei, încrucișat, placebo controlat (203162) efectuat la 54 de adulți cu antecedente de astm bronșic, caracterizat prin hiperreactivitate a căilor respiratorii și $FEV_1 \geq 65\%$ din prezis. Pacienții au fost randomizați la una sau două perioade de tratament, cuprinzând cinci faze de creștere a dozei cu durată de 7 zile ale FF (25, 100, 200, 400, 800 micrograme/zi), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 micrograme/zi), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 micrograme/zi) sau placebo. După fiecare fază de creștere a dozei, au fost evaluate bronhoprotecția prin intermediul hiperreactivității căilor respiratorii la provocarea cu adenzin-5'-monofosfat (AMP) (concentrație provocatoare care determină scăderea cu $\geq 20\%$ a FEV_1 [AMP PC20]) și concentrația plasmatică medie măsurată pe 24 de ore a cortizolului.

În cadrul intervalelor de dozare aprobate pentru astmul bronșic, valorile AMP PC20 (mg/ml) și ale supresiei cortizolului (%) au fost de: 81 până la 116 mg/ml și de 7% până la 14% pentru FF (100 până la 200 micrograme/zi), 20 până la 76 mg/ml și 7% până la 50% pentru FP (200 până la 2000 micrograme/zi) și 24 până la 54 mg/ml și, respectiv, 13% până la 44% pentru BUD (400 până la 1600 micrograme/zi).

Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Programul de dezvoltare clinică pentru BPOC a inclus un studiu randomizat controlat cu durata de 12 săptămâni (HZC113107), două studii randomizate, controlate, cu durata de 6 luni (HZC112206, HZC112207), două studii randomizate, controlate, cu durata de un an (HZC102970, HZC102871) și un studiu (SUMMIT) cu durata >1 an. Acestea au fost studii randomizate controlate la pacienți cu diagnostic clinic de BPOC. Aceste studii au inclus măsurători ale funcției pulmonare, dispneei și ale exacerbărilor moderate și severe.

Studii cu durata de șase luni

Studiile HZC112206 și HZC112207 au fost studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu grupuri paralele și cu durata de 24 săptămâni, care au evaluat efectul tratamentului asociat comparativ cu monoterapia cu vilanterol și FF și administrarea de placebo. Studiul HZC112206 a evaluat eficacitatea dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 46 micrograme/22 micrograme [n = 206] și a dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 92 /22 micrograme [n = 206], în comparație cu dozele de FF (92 micrograme [n = 206]), vilanterol (22 micrograme [n = 205]) și utilizarea de placebo (n = 207), toate administrate o dată pe zi. Studiul HZC112207 a evaluat eficacitatea dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 92 /22 micrograme [n = 204] și a dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 184/22 micrograme [n = 205], în comparație cu FF (92 micrograme [n = 204], 184 micrograme [n = 203]) și vilanterol (22 micrograme [n = 203]) și placebo (n = 205), toate administrate o dată pe zi.

Toți pacienții trebuiau să aibă un istoric de fumător de cel puțin 10 pachete-an, un raport al VEMS /CVF după administrarea de salbutamol mai mic sau egal cu 0,70; VEMS după administrarea de salbutamol mai mic sau egal cu 70% din valoarea estimată și să aibă la screening un scor pentru dispnee de ≥ 2 (scala 0-4) măsurat conform Scalei modificate a Consiliului de cercetare medicală (mMRC). La screening, valoarea medie a VEMS înainte de administrarea bronhodilatatorului a fost de 42,6% și 43,6% din valoarea estimată, iar reversibilitatea medie a fost de 15,9% și 12,0% în studiul HZC112206 și respectiv studiul HZC112207. Criteriile finale de evaluare co-principale din ambele studii au fost media ponderată a VEMS de la zero la 4 ore după administrarea dozei în Ziua 168 și modificarea față de valoarea inițială a VEMS pre-doză înainte de administrarea dozei în Ziua 169.

Într-o analiză integrată a ambelor studii, administrarea dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme a demonstrat îmbunătățiri clinice semnificative ale funcției pulmonare. În ziua 169 doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme și doza de vilanterol au crescut media ajustată a VEMS pre-doză cu 129 ml (ÎI 95%: 91, 167 ml, $p < 0,001$) și respectiv 83 ml (ÎI 95%: 46, 121ml, $p < 0,001$), în comparație cu placebo. Doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92 /22 micrograme a crescut VEMS pre-doză cu 46 ml, în comparație cu vilanterol (ÎI 95%: 8, 83mL, $p = 0,017$). În ziua 168, doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92 /22 micrograme și doza de vilanterol au crescut rata medie ponderată ajustată a VEMS în decurs de 0-4 ore cu 193ml (ÎI 95%: 156, 230 ml, $p < 0,001$) și respectiv 145 ml (ÎI 95%: 108, 181 ml, $p < 0,001$), în comparație cu placebo. Doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme a crescut rata medie ponderată ajustată a VEMS în decurs de 0-4 ore cu 148 ml, în comparație cu monoterapia cu FF (ÎI 95%: 112, 184 m, $p < 0,001$).

Studii cu durata de 12 luni

Studiile HZC102970 și HZC102871 au fost studii randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele și cu durata de 52 săptămâni, care au evaluat efectul dozelor de furoat de fluticazonă/vilanterol 184/22 micrograme, furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme, furoat de fluticazonă/vilanterol 46/22 micrograme în comparație cu vilanterol 22 micrograme, toate administrate o dată pe zi, asupra ratei anuale a exacerbărilor moderate/severe la pacienții cu BPOC, cu un istoric de fumat de cel puțin 10 pachete ani și un raport VEMS / CVF după administrarea de salbutamol mai mic sau egal cu 0,70 și VEMS după administrarea de salbutamol mai mic sau egal cu 70% din valoarea estimată și un istoric documentat ≥ 1 exacerbare BPOC care a necesitat tratament cu antibiotice și/sau corticosteroizi pe cale orală sau spitalizare în ultimele 12 luni înainte de vizita 1. Criteriul final principal de evaluare a fost rata anuală a exacerbărilor moderate și severe. Exacerbările moderate/severe au fost definite ca agravarea simptomelor care necesită tratament cu corticosteroizi pe cale orală și/sau antibiotice sau spitalizarea pacientului. Ambele studii au avut o perioadă preliminară de 4 săptămâni în care toți subiecții au utilizat în regim deschis salmeterol/FP 50/250 micrograme de două ori pe zi, pentru a standardiza farmacoterapia BPOC și a stabili boala înainte de randomizarea la medicația de studiu în regim orb timp de 52 de săptămâni. Înainte de faza preliminară, subiecții au întrerupt utilizarea medicației anterioare pentru BPOC, cu excepția bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune. Utilizarea concomitentă a bronhodilatatoarelor inhalatorii cu durată lungă de acțiune (beta₂-agoniști și anticolinergice), combinații de ipratropiu/salbutamol, beta₂-agoniști administrați pe cale orală și preparate cu teofilină nu a fost permisă în timpul perioadei de tratament. Corticosteroizii administrați oral și antibioticele au fost permise pentru tratamentul acut al exacerbărilor BPOC cu îndrumări specifice pentru utilizare. Subiecții au utilizat salbutamol în funcție de necesități, pe întreaga perioadă a studiilor.

Rezultatele ambelor studii au evidențiat că tratamentul cu doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme o dată pe zi a avut ca rezultat o rată anuală mai scăzută a exacerbărilor moderate/severe ale BPOC, în comparație cu vilanterol (Tabelul 2).

Tabel 2: Analiza Ratelor de Exacerbare după 12 luni de tratament

Rezultat	HZC102970		HZC102871		HZC102970 și HZC102871 integrat	
	Vilanterol (n=409)	Furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	Furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	Furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 (n=806)
Exacerbări moderate și severe						
Rata anuală medie ajustată	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Raport comparativ cu VI		0,79		0,66		0,73
ÎÎ 95%		(0,64, 0,97)		(0,54, 0,81)		(0,63, 0,84)
Valoarea-p		0,024		<0,001		<0,001
% reducere (ÎÎ 95%)		21 (3, 36)		34 (19,46)		27 (16, 37)
Diferența absolută a numărului pe an comparativ cu vilanterol (ÎÎ 95%)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Timpul până la prima exacerbare:						
Riscul relativ (ÎÎ 95%)		0,80 (0,66, 0,99)		0,72 (0,59, 0,89)		0,76 (0,66, 0,88)
% reducere a riscului		20		28		24
Valoarea-p		0,036		0,002		p<0,001

Într-o analiză integrată a studiilor HZC102970 și HZC102871 în săptămâna 52, s-a observat o îmbunătățire a mediei ajustate a VEMS pre-doză (42 mL 95% ÎÎ: 19,64 mL, p <0,001) la evaluarea dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme, comparativ cu vilanterol 22 micrograme. Efectul bronhodilatator timp de 24 de ore al furoatului de fluticazonă/vilanterol s-a menținut de la administrarea primei doze de-a lungul unei perioade de tratament de un an, fără să existe dovezi de pierdere a eficacității (fără tahifilaxie).

În general, în cele două studii combinate 2009 (62%) pacienți au avut un istoric de boli cardiovasculare/factori de risc la screening. Incidența istoricului de boli cardiovasculare/factorilor de risc a fost similară între grupurile de tratament, în care pacienții din subgrupul cu istoric cardiovascular/factori de risc au prezentat cel mai frecvent hipertensiune arterială (46%), urmată de hipercolesterolemie (29%) și diabet zaharat (12%). La acest subgrup s-au observat efecte similare în ceea ce privește reducerea exacerbărilor moderate și severe, comparativ cu populația generală. La pacienții cu istoric cardiovascular/factori de risc, tratamentul cu doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme a avut ca rezultat o rată anuală semnificativ mai scăzută a exacerbărilor moderate/severe ale BPOC, în comparație cu vilanterol (rata medie anuală ajustată de 0,83 și respectiv 1,18, o scădere de 30% (95% ÎÎ 16, 42%, p <0,001)). Îmbunătățirile au fost de asemenea observate la acest subgrup în săptămâna 52 la evaluarea tratamentului cu doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme, comparativ cu

vilanterol 22 micrograme, în ceea ce privește media ajustată a VEMS pre-doză (44 ml Î 95%: 15, 73ml, (p=0,003).

Studii cu durata > 1 an

SUMMIT a fost un studiu dublu orb, randomizat, multicentric de evaluare a efectului furoat de fluticazonă/vilanterol în doză de 92 micrograme/22 micrograme asupra supraviețuirii, comparativ cu placebo, efectuat la 16485 subiecți. Criteriul final principal de evaluare a fost mortalitatea de orice cauză și un criteriu secundar de evaluare a fost un criteriu compus din evenimente cardiovasculare (decesul de cauza cardiovasculară, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, angina pectorală instabilă sau accidentul ischemic tranzitor în timpul tratamentului).

Înainte de randomizare, a fost necesar ca subiecții să întrerupă medicația anterioară pentru BPOC utilizată la momentul inițial, care a inclus bronhodilatatoare cu acțiune de lungă durată plus corticosteroizi cu administrare inhalatorie (28%), bronhodilatatoare cu acțiune de lungă durată în monoterapie (11%) și corticosteroizi cu administrare inhalatorie în monoterapie (4%). Subiecții au fost randomizați pentru tratament cu furoat de fluticazonă/vilanterol în doză de 92 micrograme/22 micrograme, furoat de fluticazonă în doză de 92 micrograme, vilanterol în doză de 22 micrograme sau administrare de placebo și tratați pe o durată medie de 1,7 ani (DS = 0,9 ani).

Subiecții au avut BPOC moderată (valoarea medie procentuală a VEMS₁ la screening, după administrarea bronhodilatatorului, de 60% [DS = 6%] și antecedente de sau un risc crescut de boală cardiovasculară). În ultimele 12 luni înainte de includerea în studiu, 61% dintre subiecți nu au raportat exacerbări ale BPOC, iar 39% dintre subiecți au raportat ≥1 exacerbare moderată/severă a BPOC.

Mortalitatea de orice cauză a fost de: 6,0% pentru furoat de fluticazonă/vilanterol; 6,7% pentru placebo; 6,1% pentru furoat de fluticazonă; 6,4% pentru vilanterol. Mortalitatea de orice cauză cu expunere ajustată la 100 pacienți/an (% an) a fost de: 3,1%/an pentru furoat de fluticazonă/vilanterol; 3,5 %/an pentru placebo; 3,2%/an pentru furoat de fluticazonă și 3,4%/an pentru vilanterol. Riscul de mortalitate cu furoat de fluticazonă/vilanterol nu a fost semnificativ diferit față de placebo (RR 0,88; Î 95%: 0,74 până la 1,04; p=0,137), furoat de fluticazonă (RR 0,96; Î 95%: 0,81 până la 1,15; p=0,681) sau vilanterol (RR 0,91; Î 95%: 0,77 până la 1,09; p=0,299).

Riscul în ceea ce privește criteriul compus de evenimente cardiovasculare în cazul administrării de furoat de fluticazonă/vilanterol nu a fost semnificativ diferit față de placebo (RR 0,93; Î 95%: 0,75 până la 1,14), furoat de fluticazonă (RR 1,03; Î 95%: 0,83 până la 1,28) sau vilanterol (RR 0,94; Î 95%: 0,76 până la 1,16).

Studii comparative cu administrarea de combinații de salmeterol/propionat de fluticazonă

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni (HZC113107) efectuat la pacienți cu BPOC, atât tratamentul cu doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme administrată o dată pe zi, dimineața, cât și tratamentul cu doza de salmeterol/FP 50/500 micrograme administrată de două ori pe zi, au demonstrat îmbunătățiri ale funcției pulmonare, comparativ cu momentul inițial. Media ajustată a creșterilor rezultate în urma tratamentului față de valoarea inițială în ceea ce privește rata medie ponderată a VEMS în decurs de 0-24 ore cu 130 ml (furoat de fluticazonă/vilanterol) și cu 108 ml (FP/salmeterol) a demonstrat o îmbunătățire generală a funcției pulmonare în decurs de 24 de ore pentru ambele tratamente. Diferența medie ajustată de tratament de 22 ml (Î 95%: -18, 63mL) între grupuri nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p=0,282). Modificarea ratei medii ajustate față de valoarea inițială a VEMS pre-doză în Ziua 85 a fost de 111 ml în grupul tratat cu furoat de fluticazonă/vilanterol și de 88 ml în grupul tratat cu FP/salmeterol; diferența de 23 ml (Î 95%: -20, 66) între grupurile de tratament nu a avut semnificație clinică și nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p=0,294).

Nu s-au efectuat studii comparative cu utilizarea de salmeterol/FP care să aibă exacerbările ca și criteriu final de evaluare.

Copii și adolescenți

Astmul bronșic

Eficacitatea și siguranța combinației furoat de fluticazonă (FF)/vilanterol (VI) administrate o dată pe zi, în comparație cu FF administrat o dată pe zi în tratamentul astmului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, cu o durată de 24 săptămâni și o perioadă de urmărire de 1 săptămână (HZA107116), implicând 673 pacienți cu astm bronșic necontrolat prin administrarea inhalatorie de corticosteroizi.

Toți subiecții au avut terapie stabilă pentru astm [administrare inhalatorie de beta-agonist cu durată scurtă de acțiune sau antagonist muscarinic cu durată scurtă de acțiune plus corticosteroizi inhalatori (CSI)] timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de Vizita 1. Pacienții au fost simptomatici (adică au rămas necontrolați) în cursul tratamentului existent pentru astm.

Subiecții au fost tratați cu combinația furoat de fluticazonă/vilanterol 46/22 micrograme (337 pacienți) sau furoat de fluticazonă 46 micrograme (336 pacienți). Doi pacienți, câte unul în fiecare braț, nu au fost evaluați pentru eficacitate.

Obiectivul principal a fost modificarea față de valoarea inițială, în medie pe săptămânile 1 până la 12 ale perioadei de tratament, a debitului expirator de vârf (DEV) de dimineață pre-doză (adică, minim), înregistrat zilnic prin jurnalul electronic al pacientului (diferența dintre combinația FF/VI și FF). Modificarea față de valoarea inițială a procentului de perioade de 24 ore fără terapie de salvare în săptămânile 1 până la 12 ale perioadei de tratament a fost un obiectiv secundar puternic pentru populația cu vârsta de 5-11 ani. Nu au existat diferențe de eficacitate între FF/VI 46/22 micrograme și FF 46 micrograme (Tabelul 3). Nu au fost identificate noi probleme de siguranță în timpul acestui studiu.

Tabel 3: Rezultatele criteriilor finale de evaluare principale și secundare din studiul HZA107116

Săptămânile 1 până la 12	Furoat de fluticazonă /vilanterol* n=336	Furoat de fluticazonă * n=335
Rezultat principal		
Modificarea față de valoarea inițială a debitul expirator de vârf (DEV) de dimineață (l/min)		
Modificarea medie LS (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Diferența de tratament (FF/VI vs FF) (Î 95%), Valoarea p	3,2 (-2,0, 8,4), p=0,228	
Criteriu final de evaluare secundar		
Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără terapie de salvare		
Modificarea medie LS (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Diferența de tratament (FF/VI vs FF) (Î 95%), Valoarea p	1,3 (-3,6, 6,2), p=0,614	

* Pacienților li s-a administrat FF/VI 46/22 micrograme OD comparativ cu FF 46 micrograme OD
OD = o dată pe zi, LS = cele mai mici pătrate, SE = eroarea standard, Î = interval de încredere, n = număr de participanți incluși în analiză (Toate ITT: 337 pentru FF/VI și 336 pentru FF)

Bronhopneumopatia cronică obstructivă

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Relvar Ellipta la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a furoatului de fluticazonă și vilanterolului la administrarea pe cale inhalatorie sub forma combinației furoat de fluticazonă/vilanterol a fost în medie de 15,2% și respectiv 27,3%. Biodisponibilitatea orală a ambelor substanțe, furoat de fluticazonă și vilanterol a fost scăzută, în medie cu 1,26% și respectiv cu <2%. Având în vedere această biodisponibilitate orală scăzută, expunerea sistemică la furoat de fluticazonă și vilanterol după administrarea inhalatorie este determinată, în primul rând, de absorbția din componenta inhalată a dozei distribuite la nivel pulmonar.

Distribuție

Ca urmare a administrării intravenoase, atât furoatul de fluticazonă cât și vilanterolul sunt distribuite cu debit mediu de distribuție la o stare de echilibru de 661 l și respectiv, 165 l. Atât furoatul de fluticazonă cât și vilanterolul se leagă în proporție redusă de eritrocite. *In vitro*, legarea la proteinele plasmatică din plasma umană a furoatului de fluticazonă și vilanterol a fost mare, în medie >99,6% și respectiv 93,9%. *In vitro*, nu a existat nicio reducere a gradului de legare de proteinele plasmatică la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Furoatul de fluticazonă și vilanterolul sunt substraturi pentru glicoproteina P (P-gp); cu toate acestea, se consideră că este puțin probabil ca administrarea concomitentă de furoat de fluticazonă/vilanterol cu inhibitori ai P-gp să modifice expunerea sistemică la furoat de fluticazonă sau la vilanterol, deoarece ambele sunt molecule bine absorbite.

Metabolizare

Pe baza datelor obținute *in vitro*, la om principalele căi de metabolizare atât ale furoatului de fluticazonă cât și ale vilanterolului sunt mediate în principal de către CYP3A4. Furoatul de fluticazonă este metabolizat în principal prin hidroliza grupului carboxilat S-fluorometil la metaboliți cu activitate corticosteroidă semnificativ redusă. Vilanterolul este metabolizat în principal prin O-dezalchilare la o serie de metaboliți cu activitate β_1 - și β_2 -agonistă semnificativ redusă.

Eliminare

La om, după administrarea orală, furoatul de fluticazonă a fost eliminat în principal prin metabolizare la metaboliți ce se excretă aproape exclusiv prin materiile fecale, cu <1% din doza radioactivă recuperată eliminată prin urină.

După administrarea orală, vilanterolul a fost eliminat în principal prin metabolizare, urmată de excreția metaboliților prin urină și materii fecale în proporție de aproximativ 70% și respectiv 30% din doza radioactivă, într-un studiu efectuat la om cu substanță marcată radioactiv administrată pe cale orală. Timpul de înjumătățire plasmatică aparentă a vilanterolului după o singură administrare pe cale inhalatorie a combinației furoat de fluticazonă/vilanterol a fost, în medie de 2,5 ore. Timpul de înjumătățire efectiv pentru acumularea vilanterolului, determinat de administrarea prin inhalare de doze repetate de vilanterol 25 micrograme, este de 16,0 ore la pacienții cu astm bronșic și respectiv 21,3 ore la pacienții cu BPOC.

Copii și adolescenți

La adolescenți (cu vârsta de 12 ani sau peste) nu este necesară modificarea dozei recomandate. Farmacocinetica, siguranța și eficacitatea combinației furoat de fluticazonă/vilanterol au fost studiate la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 4.2). Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea combinației furoat de fluticazonă/vilanterolului la copiii cu vârsta sub 5 ani.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Efectele vârstei asupra farmacocineticii furoatului de fluticazonă și vilanterolului au fost determinate în studiile de fază III efectuate la pacienți cu BPOC și astm bronșic. Nu a existat nicio dovadă care să susțină că vârsta (de la 12 până la 84 ani) ar influența farmacocinetica furoatului de fluticazonă și vilanterolului la subiecții cu astm bronșic.

Nu a existat nicio dovadă care să susțină că vârsta ar influența farmacocinetica furoatului de fluticazonă la subiecții cu BPOC, deși a existat o creștere (37%) a $ASC_{(0-24)}$ a vilanterolului în intervalul de vârstă observat de la 41 la 84 ani. Pentru un subiect vârstnic (84 ani), cu greutate corporală mică (35 kg), $ASC_{(0-24)}$ a vilanterolului se preconizează a fi cu 35% mai mare decât la populația generală (subiect cu BPOC în vârstă de 60 de ani și greutate corporală de 70 kg), în timp ce C_{max} a rămas neschimbată. Este puțin probabil ca aceste diferențe să aibă relevanță clinică.

La subiecții vârstnici cu astm bronșic și subiecții vârstnici cu BPOC nu se recomandă modificări ale dozei.

Insuficiență renală

Un studiu de farmacologie clinică efectuat cu combinația furoat de fluticazonă/vilanterol a arătat că insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei <30ml/min) nu are ca rezultat o expunere semnificativ mai mare la furoat de fluticazonă sau vilanterol sau efecte sistemice mai pronunțate ale terapiei cu corticosteroizi sau beta₂-agoniști, în comparație cu subiecții sănătoși.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu au fost studiate efectele hemodializei.

Insuficiență hepatică

După administrarea repetată de furoat de fluticazonă/vilanterol timp de 7 zile, a existat o creștere a expunerii sistemice la furoat de fluticazonă (de până la trei ori măsurat prin $ASC_{(0-24)}$) la subiecții cu insuficiență hepatică (Child-Pugh clasa A, B sau C), comparativ cu subiecții sănătoși. Creșterea expunerii sistemice la furoat de fluticazonă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B; furoat de fluticazonă/vilanterol 184/22 micrograme) a fost asociată cu o reducere medie de 34% a cortizolului seric, în comparație cu subiecții sănătoși. Expunerea sistemică la furoat de fluticazonă proporțională cu doza a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă (Child-Pugh clasa B sau C).

După administrarea repetată de furoat de fluticazonă/vilanterol timp de 7 zile, nu a existat o creștere semnificativă a expunerii sistemice la vilanterol (C_{max} și ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh clasa A, B sau C).

Nu au existat efecte relevante din punct de vedere clinic ale tratamentului cu combinația furoat de fluticazonă/vilanterol asupra efectelor sistemice beta-adrenergice (ritmul cardiac sau potasemia) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vilanterol 22 micrograme) sau cu insuficiență hepatică severă (vilanterol 12,5 micrograme), comparativ cu subiecții sănătoși.

Alte categorii speciale de pacienți

La subiecții cu astm bronșic, valorile estimate ale $ASC_{(0-24)}$ a furoatului de fluticazonă pentru subiecții din Asia de Est, Japonia și Asia de Sud-Est (12-13% dintre subiecți) au fost, în medie între 33% și 53% mai mari comparativ cu alte rase. Cu toate acestea, nu au existat dovezi privind o expunere sistemică crescută la această populație care să fie asociată cu un efect suplimentar asupra excreției urinare a cortizolului în 24 de ore. În medie, C_{max} a vilanterolului se preconizează a fi între 220 și până la 287% mai mare, iar $ASC_{(0-24)}$ comparabil la acei subiecți de origine asiatică, în comparație cu subiecții din alte rase. Cu toate acestea, nu a existat nicio dovadă că această C_{max} crescută de vilanterol a dus la efecte semnificative clinic asupra ritmului cardiac.

La subiecții cu BPOC, valorile estimate ale $ASC_{(0-24)}$ a furoatului de fluticazonă pentru subiecții din Asia de Est, Japonia și Asia de Sud-Est (13-14% subiecți) au fost în medie cu 23% până la 30% mai mari, comparativ cu pacienții caucasieni. Cu toate acestea, nu au existat dovezi privind o expunere sistemică crescută la această populație, care să fie asociată cu un efect suplimentar asupra excreției urinare a cortizolului în 24 de ore. Nu a existat nici un efect al rasei asupra parametrilor farmacocinetici estimați ai vilanterolului la subiecții cu BPOC.

Sex, greutate și IMC

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a datelor din studii de fază III la 1213 pacienți cu astm bronșic (712 femei) și 1225 subiecți cu BPOC (392 femei) nu a existat nicio dovadă care să susțină că sexul, greutatea sau IMC (indicele de masă corporală) ar influența farmacocinetica furoatului de fluticazonă.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 856 de subiecți cu astm bronșic (500 femei) și 1091 subiecți cu BPOC (340 femei) nu a existat nicio dovadă care să susțină că sexul, greutatea sau IMC ar influența farmacocinetica vilanterolului.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, greutate sau IMC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele farmacologice și toxicologice observate în contextul tratamentului cu furoat de fluticazonă sau vilanterol în studiile non-clinice au fost cele asociate de regulă cu utilizarea de glucocorticoizi sau beta₂-agoniști. Administrarea de furoat de fluticazonă în asociere cu vilanterol nu a avut ca rezultat nicio nouă toxicitate semnificativă.

Genotoxicitatea și carcinogenitatea

Furoat de fluticazonă

Furoatul de fluticazonă nu a fost genotoxic într-o baterie standard de studii și nu a fost carcinogen în studii cu administrare inhalatorie de-a lungul vieții la șobolani sau șoareci, la expuneri similare celor obținute la doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Vilanterol trifenatat

În studiile de toxicitate genetică, vilanterolul (sub formă de alfa-fenilcinnamat) și acidul trifenilacetic nu au fost genotoxice, ceea ce indică faptul că vilanterolul (sub formă de trifenat) nu reprezintă un risc genotoxic pentru om.

În concordanță cu rezultatele pentru alți beta₂ agoniști, în studiile cu administrare inhalatorie de-a lungul vieții, vilanterolul trifenat a provocat efecte proliferative la nivelul tractului reproductiv la femela de șobolan și șoarece și la nivelul glandei pituitare la șobolan. Nu a existat nicio creștere a incidenței tumorilor la șobolani sau șoareci, la expuneri de 1,2 - sau respectiv 30- ori față de doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Furoat de fluticazonă

Efectele observate la șobolani după administrarea inhalatorie de furoat de fluticazonă în asociere cu vilanterol au fost similare cu cele observate în monoterapia cu furoat de fluticazonă. Furoatul de fluticazonă nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri, dar a întârziat dezvoltarea la șobolani și a provocat avortul la iepuri în cazul administrării de doze toxice materne. Nu au existat efecte asupra dezvoltării la șobolani la expuneri de aproximativ 3 ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Vilanterol trifenat

Vilanterolul trifenat nu a fost teratogen la șobolani. În studiile cu administrare inhalatorie efectuate la iepuri, vilanterolul trifenat a provocat efecte similare cu cele observate cu alți beta₂ agoniști (palatoschizis, fante palpebrale deschise, fuziune sternbră și flexie/malrotație a membrilor). În cazul administrării subcutanate, nu au existat efecte la expuneri de 84 de ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Nici furoatul de fluticazonă și nici vilanterolul trifenat nu au avut efecte adverse asupra fertilității sau dezvoltării pre- și post-natale la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
Perioada de valabilitate după deschiderea tăviței: 6 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. Dacă este păstrat la frigider, inhalatorul trebuie lăsat cel puțin o oră înainte de utilizare, pentru a ajunge la temperatura camerei.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Data la care inhalatorul trebuie aruncat trebuie notată pe eticheta inhalatorului în spațiul special. Data trebuie scrisă imediat după ce inhalatorul a fost scos din tăviță.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul Ellipta constă dintr-un corp gri deschis, un capac de culoare galbenă pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor și este ambalat într-o tăviță laminată ce conține un pliculeț cu desicant silicagel. Cutia este sigilată cu o folie detașabilă.

Inhalatorul este un dispozitiv multi-component fabricat din polipropilenă, polietilenă de înaltă densitate, polioximetilenă, polibutilentereftalat, acrilonitril-butadienă-stirenă, policarbonat și oțel inoxidabil.

Inhalatorul conține două folii de blister laminate din aluminiu care furnizează în total 14 sau 30 doze (pentru 14 sau 30 de zile).

Inhalator cu 14 sau 30 doze. Ambalaj multiplu de 3 inhalatoare x 30 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 noiembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 184 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține furoat de fluticazonă 184 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenat de vilanterol) 22 micrograme. Acesta corespunde unei unidoze de furoat de fluticazonă de 200 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenat de vilanterol) 25 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare doză eliberată conține lactoză monohidrat aproximativ 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat

Pulbere de culoare albă, într-un inhalator (Ellipta) de culoare gri deschis, cu un capac galben pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Astm bronșic

Relvar Ellipta este indicat în tratamentul regulat al astmului bronșic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, la care este adecvată utilizarea unui medicament combinat (beta₂ agoniști cu durată lungă de acțiune și corticosteroizi cu administrare inhalatorie):

- Pacienți la care nu se obține un control adecvat prin terapia cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie și beta₂ agoniști cu durată scurtă de acțiune cu administrare inhalatorie, utilizată la nevoie.
- Pacienți la care s-a obținut deja un control adecvat prin tratamentul concomitent cu un corticosteroid și un beta₂ agonist cu durată lungă de acțiune, ambii cu administrare inhalatorie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Astm bronșic

Pacienților cu astm bronșic ar trebui să li se prescrie concentrația de Relvar Ellipta care conține doza de furoat de fluticazonă potrivită pentru severitatea bolii lor. Medicii care recomandă medicamentul trebuie să cunoască faptul că la pacienții cu astm bronșic, o doză de furoat de fluticazonă (FF) de 100 micrograme administrată o dată pe zi produce efecte similare cu cele ale unei doze de propionat de fluticazonă (PF) de 250 micrograme administrată de două ori pe zi, în timp ce o doză de FF de 200 micrograme administrată o

dată pe zi produce efectele similare cu cele ale unei doze de PF de 500 micrograme administrată de două ori pe zi.

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

La adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care necesită o doză mică sau medie de corticosteroizi cu administrare inhalatorie în asociere cu un beta₂ agonist cu durată lungă de acțiune, trebuie utilizată o doză inițială de o inhalare de Relvar Ellipta de 92/22 micrograme o dată pe zi. Dacă pacienții nu obțin un control adecvat cu Relvar Ellipta 92/22 micrograme, doza poate fi crescută până la 184/22 micrograme, și astfel se poate asigura o îmbunătățire suplimentară a controlului astmului bronșic.

Pacienții trebuie reevaluați în mod regulat de către un profesionist din domeniul sănătății, astfel încât concentrația de furoat de fluticazonă/vilanterol să rămână la un nivel optim și să fie modificată doar la recomandarea medicului. Doza trebuie ajustată până la doza minimă cu care se menține un control eficient al simptomelor.

Relvar Ellipta 184/22 micrograme trebuie utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste care necesită o doză mai mare de corticosteroizi cu administrare inhalatorie în asociere cu beta₂ agoniști cu durată lungă de acțiune.

În general, pacienții prezintă o îmbunătățire a funcției pulmonare în decurs de 15 minute după inhalarea Relvar Ellipta.

Cu toate acestea, pacientul trebuie informat cu privire la necesitatea unei utilizări zilnice, regulate, pentru a menține sub control simptomele astmului bronșic, iar utilizarea trebuie să continue chiar și în absența simptomelor.

În cazul în care apar simptome în perioada dintre administrarea dozelor, pentru ameliorarea imediată a manifestărilor trebuie utilizat un beta₂ agonist cu durată scurtă de acțiune cu administrare inhalatorie.

Doza maximă recomandată de Relvar Ellipta este de 184/22 micrograme o dată pe zi.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Siguranța și eficacitatea Relvar Ellipta la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite în indicația de astm bronșic.

Relvar Ellipta nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă au indicat o creștere a expunerii sistemice la furoat de fluticazonă (atât C_{max} cât și ASC) (vezi pct. 5.2).

Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică, care pot prezenta un risc crescut de reacții adverse sistemice asociate terapiei cu corticosteroizi.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă doza maximă este de 92/22 micrograme (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Relvar Ellipta este pentru inhalare pe cale orală.

Trebuie administrat la aceeași oră, în fiecare zi.

Decizia finală în ceea ce privește administrarea medicamentului seara sau dimineața rămâne la latitudinea medicului.

După inhalare, pacienții trebuie să-și clătească gura cu apă, fără a înghiți.

Dacă se omite o doză, următoarea doză trebuie luată a doua zi, la ora obișnuită.

Dacă este păstrat la frigider, înainte de utilizare inhalatorul trebuie lăsat cel puțin o oră pentru a ajunge la temperatura camerei.

La prima utilizare a inhalatorului nu este necesară verificarea funcționării corespunzătoare și pregătirea pentru utilizare într-un mod special. Trebuie urmate instrucțiunile de utilizare pas cu pas.

Inhalatorul Ellipta este ambalat într-o tăviță ce conține un pliculeț cu desicant, pentru reducerea umidității. Pliculețul cu desicant trebuie aruncat și nu trebuie deschis, ingerat sau inhalat.

Pacientul trebuie sfătuit să nu deschidă tăvița până când nu este pregătit să inhaleze o doză.

Când inhalatorul este scos din tăviță, acesta va fi în poziția "închis". Spațiul alocat pe eticheta inhalatorului pentru „A se folosi până la” trebuie completat cu data corespunzătoare. Data de completat în dreptul „A se folosi până la” este de 6 săptămâni de la data deschiderii tăviței. După această dată inhalatorul nu mai trebuie să fie utilizat. Tăvița poate fi aruncată după prima deschidere.

Instrucțiunile de utilizare pas cu pas prezentate mai jos pentru inhalatorul Ellipta cu 30 doze (pentru 30 zile) sunt valabile și pentru inhalatorul Ellipta cu 14 doze (pentru 14 zile).

Instrucțiuni de utilizare

1. A se citi aceste instrucțiuni înainte de utilizare

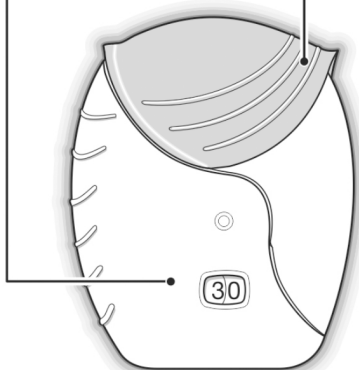
În cazul în care se deschide și se închide capacul inhalatorului fără ca pacientul să inhaleze medicamentul, doza se va pierde. Doza pierdută va rămâne în siguranță în interiorul inhalatorului, dar nu va mai fi disponibilă pentru a fi inhalată. Nu există posibilitatea de a utiliza în mod accidental o cantitate mai mare de medicament sau o doză dublă într-o singură inhalare.

Contor doze

Acesta indică numărul dozelor de medicație rămase în inhalator.
Înainte ca inhalatorul să înceapă să fie folosit, indică exact 30 doze. Contorizează descrescător cu o doză de fiecare dată când deschizi capacul.
Când rămân mai puțin de 10 doze, jumătate din contor devine roșu. După ce ai folosit ultima doză **jumătate din contor devine roșu și este afișată cifra 0.** Inhalatorul tău este acum gol.
Dacă apoi deschizi capacul contorul devine din jumătate roșu în complet roșu.

Capac

De fiecare dată când deschizi capacul o doză de medicație este pregătită.



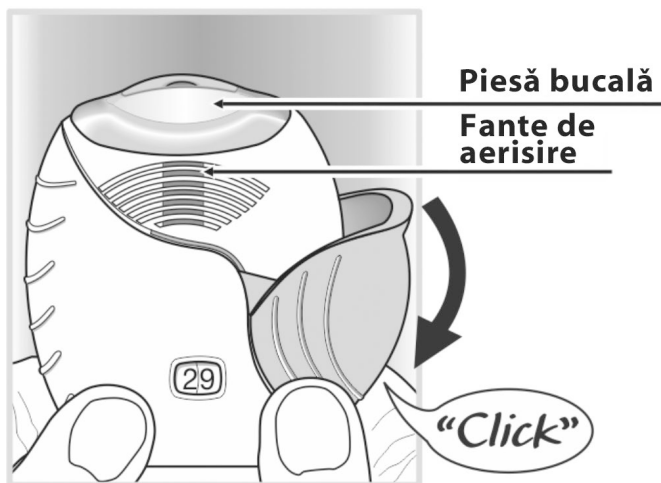
2. Pregătirea unei doze

Pacientul va deschide capacul atunci când este pregătit să inhaleze o doză. Inhalatorul nu trebuie agitat.

Se glisează capacul în jos până când se aude un “click”.

Medicamentul este acum pregătit pentru inhalare. Dispozitivul de numărare a dozelor va scădea cu 1 unitate pentru confirmarea utilizării dozei.

În cazul în care dispozitivul de numărare a dozelor nu indică o scădere după ce s-a auzit click-ul, inhalatorul nu va elibera o doză și trebuie dus înapoi la farmacist pentru recomandări.



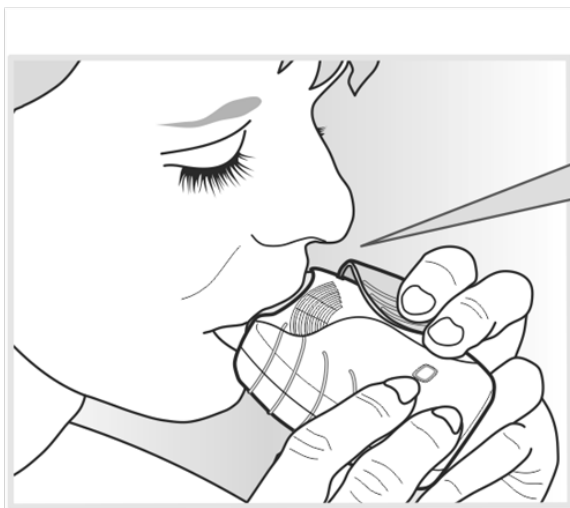
3. Cum se inhalează medicamentul

Inhalatorul trebuie ținut la distanță de gură, pacientul expirând atât cât se simte confortabil, dar fără a expira direct în inhalator.

Piesa bucală trebuie pusă între buze, iar buzele trebuie apoi strânse ferm împrejurul acesteia. Orificiile de aerisire nu trebuie obstructate cu degetele în timpul utilizării.

Se inhalează printr-o inspirație lungă, fermă și profundă. Respirația trebuie ținută cât mai mult timp posibil (cel puțin 3-4 secunde).

- Se îndepărtează inhalatorul de la gură
- Se expiră încet și ușor



Buzele dumneavoastră se potrivesc peste forma conturată a piesei bucale pentru inhalare. Nu blocați orificiul de aerisire cu degetele.

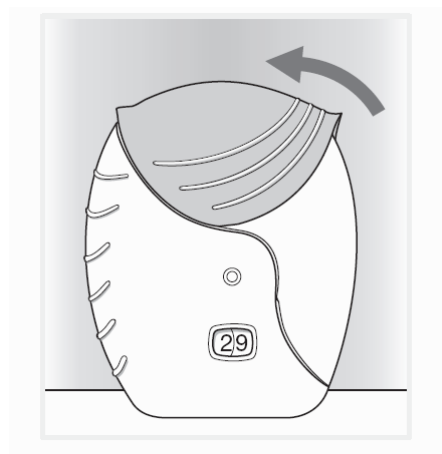
Este posibil să nu se simtă gustul sau să nu se simtă medicamentul, chiar și atunci când inhalatorul este utilizat corect.

Piesa bucală a inhalatorului poate fi curățată folosind un șervețel uscat, înainte de a închide capacul.

4. Închiderea inhalatorului și clătirea cavității bucale

Se glisează capacul în sus, până când acesta va acoperi piesa bucală.

După ce a folosit inhalatorul, pacientul trebuie să își clătească cavitatea bucală cu apă, fără a o înghiți. Astfel se va preveni apariția aftelor la nivelul cavității bucale sau gâtului, ca reacție adversă.



4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agravarea bolii

Combinatia furoat de fluticazonă/vilanterol nu trebuie utilizată pentru a trata simptomele acute de astm bronșic sau o exacerbare acută a BPOC, pentru care este necesară administrarea unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune. Utilizarea frecventă a bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune pentru ameliorarea simptomelor indică o scădere a controlului terapeutic și în acest caz, pacienții trebuie consultați de către un medic.

Pacienții nu trebuie să oprească tratamentul cu furoat de fluticazonă/vilanterol pentru astm bronșic sau BPOC fără recomandarea medicului, deoarece simptomele pot reapărea după întreruperea tratamentului.

În timpul tratamentului cu furoat de fluticazonă/vilanterol pot să apară reacții adverse corelate cu astmul bronșic și exacerbări ale simptomatologiei. Pacienții trebuie îndrumați să continue tratamentul, dar să ceară sfatul medicului în cazul în care nu obțin un control al simptomelor de astm bronșic sau dacă acestea se agravează după inițierea tratamentului cu Relvar Ellipta.

Bronhospasm paradoxal

Bronhospasmul paradoxal poate să apară, cu o accentuare imediată a wheezing-ului după administrarea dozei. Acesta trebuie tratat imediat cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune cu administrare inhalatorie. Tratamentul cu Relvar Ellipta trebuie întrerupt imediat, pacientul va fi evaluat și, dacă este necesar, se va prescrie un tratament alternativ.

Efecte cardiovasculare

În cazul medicamentelor simpatomimetice, inclusiv Relvar Ellipta, se pot observa reacții cardiovasculare, cum sunt aritmii cardiace, ca de exemplu tahicardie supraventriculară și extrasistole. Într-un studiu clinic controlat cu placebo la subiecți cu BPOC moderată și antecedente de sau risc crescut de boală cardiovasculară, nu a existat o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții tratați cu furoat de fluticazonă/vilanterol față de placebo. Cu toate acestea, combinația furoat de fluticazonă/vilanterol trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe sau cu tulburări ale ritmului bătăilor inimii, tireotoxicoză, valori reduse ale potasiului în sânge netratate sau la pacienții cu predispoziție la valori reduse ale potasiului în sânge.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie utilizată doza de 92/22 micrograme, iar pacienții trebuie monitorizați pentru a observa apariția reacțiilor adverse asociate terapiei cu corticosteroizi administrați sistemic (vezi pct. 5.2).

Efecte sistemice de tip corticosteroid

Efecte sistemice pot apărea în cazul utilizării oricărui corticosteroid cu administrare inhalatorie, în special în cazul dozelor mari, prescrise pentru perioade lungi de timp. Este mai puțin probabil ca aceste efecte să apară, comparativ cu corticosteroizii administrați pe cale orală. Eventualele efecte sistemice includ sindromul Cushing, manifestările cushingoide, supresia glandelor suprarenale, scăderea densității minerale osoase, retardul de creștere la copii și adolescenți, cataracta și glaucom și mai rar, o serie de efecte

psihologice sau comportamentale ce includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii).

Combi-nația furoat de fluticazonă/vilanterol trebuie administrată cu atenție la pacienții cu tuberculoză pulmonară sau la pacienții cu infecții cronice sau netratate.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice la corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri de creștere a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat și acest lucru trebuie luat în considerare atunci când medicamentul este prescris pacienților cu istoric de diabet zaharat.

Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi administrați prin inhalare. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar această ipoteză nu a fost demonstrată în mod clar în studiile efectuate.

Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul produselor administrate prin inhalare care conțin corticosteroizi.

Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun.

Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Pneumonia la pacienții cu astm bronșic

Incidența cazurilor de pneumonie la pacienții cu astm bronșic a fost frecventă la doze mari. Incidența cazurilor de pneumonie la pacienții cu astm bronșic tratați cu doza de furoat de fluticazonă/vilanterol de 184/22 micrograme a fost numeric mai mare comparativ cu pacienții care utilizau doza de furoat de fluticazonă/vilanterol de 92/22 micrograme sau placebo (a se vedea punctul 4.8). Nu s-au identificat factori de risc.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic mediate de combinația furoat de fluticazonă/vilanterol administrată în doze terapeutice sunt considerate puțin probabile, datorită concentrațiilor plasmatiche reduse atinse după administrarea inhalatorie.

Interacțiuni cu beta-blocante

Blocantele beta₂-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agoniștilor beta₂-adrenergici. Utilizarea concomitentă a ambelor blocante beta₂-adrenergice, non-selective și selective, trebuie evitată, cu excepția cazului în care există motive întemeiate pentru utilizarea acestora.

Interacțiuni cu inhibitori ai CYP3A4

Ambele substanțe active ale combinației furoat de fluticazonă/vilanterol sunt eliminate rapid prin metabolizare extensivă la nivelul primului pasaj hepatic, metabolizare mediată de enzima hepatică CYP3A4.

Se recomandă prudență atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, medicamente care conțin cobicistat) deoarece există riscul de creștere a expunerii sistemice atât la furoat de fluticazonă cât și la vilanterol. Administrarea concomitentă trebuie evitată cu excepția cazurilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice nedorite induse de corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru urmărirea acestor tipuri de reacții adverse sistemice nedorite induse de corticosteroizi. S-a efectuat un studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase ca urmare a administrării unor doze repetate de inhibitori ai CYP3A4, la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat tratament concomitent cu furoat de fluticazonă/vilanterol (184/22 micrograme) și ketoconazol (400mg), un inhibitor puternic al CYP3A4. Administrarea concomitentă a dus la o creștere a mediei ASC₍₀₋₂₄₎ și C_{max} a furoatului de fluticazonă cu 36% și respectiv 33%. Creșterea expunerii la furoat de fluticazonă a fost asociată cu o reducere de 27% a mediei ponderate în 0-24 de ore a cortizolului seric. Administrarea concomitentă a condus la o creștere a mediei ASC_(0-t) și C_{max} a vilanterolului cu 65% și respectiv 22%. Creșterea expunerii la vilanterol nu a fost asociată cu o creștere a efectelor sistemice asociate administrării de beta₂-agoniști asupra ritmului cardiac, potasemiei sau intervalului QTcF.

Interacțiuni cu inhibitori ai glicoproteinei P

Furoatul de fluticazonă și vilanterolul sunt substraturi ale glicoproteinei P (P-gp). Un studiu de farmacologie clinică efectuat la subiecți sănătoși la care s-a administrat concomitent vilanterol și verapamil, un inhibitor puternic al P-gp și inhibitor moderat al CYP3A4 nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii vilanterolului. Nu s-au efectuat studii de farmacologie clinică cu un inhibitor P-gp specific și furoat de fluticazonă.

Medicamente simpatomimetice

Administrarea concomitentă cu alte medicamente simpatomimetice (ca monoterapie sau ca parte a unui tratament asociat) poate potența reacțiile adverse la furoat de fluticazonă/vilanterol. Relvar Ellipta nu trebuie utilizat în asociere cu alți agoniști beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune sau cu medicamente care conțin agoniști beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la expuneri care nu sunt relevante clinic (vezi pct. 5.3). Nu există date sau acestea sunt limitate în ceea ce privește utilizarea furoatului de fluticazonă și vilanterolului trifenatat la femeile gravide.

Administrarea de furoat de fluticazonă/vilanterol la femeile gravide trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul pentru mamă este mai mare decât orice eventual risc pentru făt.

Alăptarea

Nu există informații suficiente cu privire la excreția metaboliților furoatului de fluticazonă și/sau ai vilanterol trifenatat în laptele matern. Cu toate acestea, alți corticosteroizi și beta₂-agoniști sunt detectați în laptele matern (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați la sân.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu furoat de fluticazonă/vilanterol, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate la om. Studiile la animale nu au arătat niciun efect al furoatului de fluticazonă/vilanterolului trifenatat asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Furoatul de fluticazonă sau vilanterolul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele obținute din studiile clinice vaste efectuate la pacienți cu astm bronșic și BPOC au fost utilizate pentru a determina frecvența reacțiilor adverse asociate cu administrarea de furoat de fluticazonă/vilanterol. În programul de dezvoltare clinică pentru controlul astmului bronșic, un total de 7034 pacienți au fost incluși într-o evaluare integrată a reacțiilor adverse. În programul de dezvoltare clinică pentru BPOC, un total de 6237 pacienți au fost incluși într-o evaluare integrată a reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la furoat de fluticazonă și vilanterol au fost cefaleea și rinofaringita. Cu excepția pneumoniei și fracturilor, profilul de siguranță a fost similar la pacienții cu astm bronșic și la cei cu BPOC. În timpul studiilor clinice, pneumonia și fracturile au fost mai frecvent observate la pacienții cu BPOC.

Lista reacțiilor adverse, sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Reacție(i) adversă(e)	Frecvență
Infecții și infestări	Pneumonie* Infecții ale căilor respiratorii superioare Bronșită Gripă Candidoză la nivelul cavității bucale și gâtului	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie, angioedem, erupție cutanată tranzitorie și urticarie	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Anxietate	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Tremor	Foarte frecvente Rare
Tulburări oculare	Vedere încețoșată (vezi pct 4.4)	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Extrasistole Palpitații Tahicardie	Mai puțin frecvente Rare Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringită Durere orofaringiană Sinuzită Faringită Rinită Tuse Disfonie Bronhospasm paradoxal	Foarte frecvente Frecvente Rare
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie Dorsalgie Fracturi** Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente

*, ** A se vedea mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Pneumonie (vezi pct. 4.4)

În cadrul unei analize integrate a două studii repetate cu durata de un an, efectuate la pacienți cu BPOC moderată până la severă (valoarea medie estimată a VEMS₁ la screening după administrarea bronhodilatatorului a fost de 45%, deviație standard (DS) 13%) care au prezentat o exacerbare în anul anterior (n = 3255), numărul de cazuri de pneumonie la 1000 de pacienți/an a fost de 97,9 la administrarea dozei de FF/VI 184/22 micrograme, de 85,7 la doza de FF/VI 92/22 micrograme și de 42,3 în cadrul grupului tratat cu doza de VI 22 micrograme. Pentru pneumonia severă numărul corespunzător de cazuri la 1000 de pacienți/an a fost de 33,6, 35,5 și respectiv 7,6, în timp ce pentru pneumonia gravă numărul corespunzător de cazuri la 1000 de pacienți /an a fost de 35,1 pentru doza FF/VI 184/22 micrograme, de 42,9 pentru doza FF/VI 92/22 micrograme, și de 12,1 pentru doza de VI 22 micrograme. În cele din urmă, cazurile letale de pneumonie, cu expunere ajustată, au fost de 8,8 pentru doza de FF/VI 184/22 micrograme în comparație cu 1,5 pentru doza de FF/VI 92/22 micrograme și 0 pentru doza de VI 22 micrograme.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo (SUMMIT) la subiecți cu BPOC moderată (valoarea medie procentuală a VEMS₁ la screening după administrarea bronhodilatatorului a fost de 60%, DS 6%) și antecedente de sau un risc crescut de boală cardiovasculară, incidența pneumoniei cu FF/VI, FF, VI și placebo a fost: evenimente adverse (6%, 5%, 4%, 5%); evenimente adverse grave (3%, 4%, 3%, 3%); decese în timpul tratamentului din cauza pneumoniei (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); ratele ajustate de expunere (pentru 1000 pacienți ani) au fost: evenimente adverse (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); evenimente adverse grave (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); respectiv decese în timpul tratamentului din cauza pneumoniei (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

Într-o analiză integrată a rezultatelor din 11 studii efectuate la pacienți cu astm bronșic (7034 pacienți) incidența pneumoniei la 1000 de pacienți/an a fost de 18,4 pentru doza de FF/VI 184/22 micrograme comparativ cu 9,6 pentru doza de FF/VI 92/22 micrograme și cu 8,0 în grupul la care s-a administrat placebo.

**Fracturi

În două studii repetate cu durata de 12 luni, efectuate la un total de 3255 de pacienți cu BPOC, incidența generală a fracturilor osoase a fost redusă în toate grupurile de tratament, cu o incidență mai mare în toate grupurile tratate cu Relvar Eliipta (2%), comparativ cu grupul tratat doza de vilanterol 22 micrograme (<1%). Deși au existat mai multe fracturi în grupurile tratate cu Relvar Eliipta, comparativ cu grupul tratat cu doza de vilanterol 22 micrograme, fracturile asociate în mod tipic cu administrarea de corticosteroizi (de exemplu compresie spinală/fracturi ale coloanei vertebrale toraco-lombare, fracturi de șold și acetabulare) au apărut la <1% din grupurile de tratament cu Relvar Eliipta și vilanterol.

Pentru studiul SUMMIT, incidența tuturor evenimentelor de fractură cu FF/VI, FF, VI și placebo a fost de 2% pentru fiecare braț de tratament; incidența fracturilor frecvent asociate cu utilizarea CSI a fost mai mică de 1% în fiecare braț de tratament. Ratele ajustate de expunere (pentru 1000 pacienți ani) pentru toate evenimentele de fractură au fost de 13,6, 12,8, 13,2, respectiv 11,5; incidența fracturilor frecvent asociate cu utilizarea CSI a fost 3,4, 3,9, 2,4, respectiv 2,1.

Într-o analiză integrată a datelor din 11 studii efectuate la pacienți cu astm bronșic (7034 pacienți), incidența fracturilor a fost de <1%, și în general a fost asociată cu traumatisme.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul

sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Supradozajul cu furoat de fluticazonă/vilanterol poate produce semne și simptome cauzate de acțiunile individuale ale componentelor, inclusiv cele observate în cazul supradozajului cu alți beta₂-agoniști și în concordanță cu efectele cunoscute ale clasei de corticosteroizi cu administrare inhalatorie (vezi pct. 4.4).

Tratament

Nu există un tratament specific în cazul supradozajului cu furoat de fluticazonă/vilanterol. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv, cu monitorizare adecvată, în funcție de necesități.

Beta-blocada cardioselectivă trebuie luată în considerare numai în cazul unor efecte profunde ale supradozajului cu vilanterol, care reprezintă o preocupare clinică și dacă pacienții nu răspund la măsurile suportive. Medicamentele beta-blocante cardioselective trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu istoric de bronhospasm.

Abordarea terapeutică ulterioară va avea în vedere recomandările clinice sau cele ale Agenției Naționale pentru Substanțe și Preparate Chimice Periculoase, dacă sunt disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în combinație cu corticosteroizi sau cu alte medicamente, excluzând medicamente anticolinergice, codul ATC: R03AK10.

Mecanism de acțiune

Furoatul de fluticazonă și vilanterolul reprezintă două clase de medicamente (un corticosteroid sintetic și un agonist selectiv al receptorilor beta₂ cu durată lungă de acțiune).

Efecte farmacodinamice

Furoat de fluticazonă

Furoatul de fluticazonă este un corticosteroid trifluorinat de sinteză, cu acțiune anti-inflamatorie puternică. Nu se cunoaște mecanismul exact prin care furoatul de fluticazonă acționează asupra simptomelor astmului bronșic și ale BPOC. Corticosteroizii s-au dovedit a avea o gamă largă de acțiuni asupra mai multor tipuri de celule (de exemplu, eozinofile, macrofage, limfocite) și mediatori (de exemplu, citokinele și chemokinele implicate în inflamație).

Vilanterol trifenatat

Vilanterolul trifenatat este un agonist beta₂- adrenergic, selectiv, cu durată lungă de acțiune (BADLA). Efectele farmacologice ale substanțelor active agoniste beta₂- adrenergici, inclusiv vilanterol trifenatat sunt, cel puțin parțial, atribuite stimulării adenilatciclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia

adenozinei trifosfat (ATP) în adenzin -3, 5- monofosfat ciclic (AMP ciclic). Creșterea concentrației AMP ciclic duce la relaxarea musculaturii netede bronșice și la inhibarea eliberării mediatorilor de hipersensibilitate imediată din celule, în special din mastocite.

Interacțiunile moleculare apar între corticosteroizi și BADLA, interacțiuni prin care steroizii activează gena beta₂-receptorilor, crescând numărul și sensibilitatea receptorilor, iar BADLA pregătește receptorul glucocorticoid pentru activarea dependentă de steroizi și crește translocarea de celule nucleare. Aceste interacțiuni sinergice se reflectă într-o activitate anti-inflamatorie crescută, care a fost demonstrată *in vitro* și *in vivo*, într-o varietate de celule inflamatorii relevante pentru fiziopatologia astmului bronșic și BPOC. La nivelul celulelor mononucleare din sângele periferic de la subiecți cu BPOC, a fost observat un efect antiinflamator mai accentuat la combinația furoat de fluticazonă/vilanterol față de furoat de fluticazonă în monoterapie la concentrațiile obținute cu dozele clinice. Efectul antiinflamator crescut al componentei BADLA a fost similar cu cel obținut cu alte combinații CSI/BADLA.

Eficacitate și siguranță clinică

Astm bronșic

Trei studii de fază III, randomizate, dublu-orb (HZA106827, HZA106829 și HZA106837) cu durate diferite, au evaluat siguranța și eficacitatea administrării combinației furoat de fluticazonă/vilanterol la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent. Toți subiecții au utilizat un CSI (corticosteroid cu administrare inhalatorie), cu sau fără BADLA, timp de cel puțin 12 săptămâni înainte de vizita 1. În studiul HZA106837, toți pacienții au avut cel puțin o exacerbare care a necesitat tratament cu corticosteroizi cu administrare orală în anul anterior vizitei 1. Studiul HZA106827 a avut o durată de 12 săptămâni și a evaluat eficacitatea tratamentului cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme [n = 201] și cu FF (furoat de fluticazonă) în doză de 92 micrograme [n = 205]), comparativ cu utilizarea de placebo [n = 203], toate administrate o singură dată pe zi. Studiul HZA106829 a avut o durată de 24 săptămâni și a evaluat eficacitatea tratamentului cu Relvar Ellipta de 184/22 micrograme [n = 197] și FF de 184 micrograme [n = 194]), ambele administrate o singură dată pe zi, comparativ cu propionatul de fluticazonă (FP) 500 micrograme administrat de două ori pe zi [n = 195].

În studiul HZA106827/HZA106829, criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității au fost modificarea față de valoarea inițială a VEMS pre-doză la vizita clinică (înainte de administrarea bronhodilatatorului și a dozei) la sfârșitul perioadei de tratament la toți subiecții și media ponderată a VEMS în serie în decurs de 0-24 ore după administrarea dozei, calculată la un subgrup de subiecți, la sfârșitul perioadei de tratament. Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență în timpul tratamentului a fost un criteriu de evaluare secundar. Rezultatele criteriilor finale de evaluare principale și secundare esențiale din aceste studii sunt descrise în Tabelul 1.

Tabel 1 – Rezultatele criteriilor finale de evaluare principale și secundare esențiale din studiile HZA106827 și HZA106829

Număr studiu	HZA106829		HZA106827	
	Doza terapeutică FF/VI*(micrograme)	FF/VI 184/22 o dată pe zi comparativ cu FF 184 o dată pe zi	FF/VI 184/22 o dată pe zi vs FP 500 de două ori pe zi	FF/VI 92/22 o dată pe zi vs FF 92 o dată pe zi
Modificarea față de valoarea inițială a VEMS pre-doză la ultima observație extrapolată (LOCF)				
Diferența de tratament Valoarea P (95% Î)	193mL p<0,001 (108, 277)	210mL p<0,001 (127, 294)	36mL p=0,405 (-48, 120)	172mL p<0,001 (87, 258)

Număr studiu	HZA106829		HZA106827	
Media ponderată a VEMS în serie în decurs de 0-24 ore după administrarea dozei				
Diferența de tratament	136mL	206mL	116mL	302mL
Valoarea P	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95% ÎÎ)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență				
Diferența de tratament	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Valoarea P	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95% ÎÎ)	(4,9, 18,4)	(-0,4, 13,1)	(4,3, 16,8)	(13,0, 25,6)
Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără simptome				
Diferența de tratament	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Valoarea P	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95% ÎÎ)	(2,0, 14,8)	(-1,6, 11,3)	(6,2, 18,1)	(12,0, 23,9)
Modificarea față de valoarea inițială a fluxului expirator de vârf dimineața				
Diferența de tratament	33,5L/min	32,9L/min	14,6L/min	33,3L/min
Valoarea P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% ÎÎ)	(22,3, 41,7)	(24,8, 41,1)	(7,9, 21,3)	(26,5, 40,0)
Modificarea față de valoarea inițială a fluxului expirator de vârf seara				
Diferența de tratament	30,7L/min	26,2L/min	12,3L/min	28,2L/min
Valoarea P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% ÎÎ)	(22,5, 38,9)	(18,0, 34,3)	(5,8, 18,8)	(21,7, 34,8)

*FF/VI =furoat de fluticazonă/vilanterol

Studiul HZA106837 a avut o durată variabilă de tratament (de la un minimum de 24 de săptămâni la maxim 76 de săptămâni, majoritatea pacienților fiind tratați timp de cel puțin 52 de săptămâni). În studiul HZA106837, pacienții au fost randomizați să utilizeze fie furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme [n = 1009] fie FF 92 micrograme [n = 1010], ambele administrate o dată pe zi. În studiul HZA106837, criteriul final principal de evaluare a fost intervalul de timp până la prima exacerbare severă a astmului bronșic. O exacerbare severă a astmului bronșic a fost definită ca fiind o deteriorare a astmului bronșic ce a necesitat utilizarea sistemică de corticosteroizi timp de cel puțin 3 zile sau spitalizarea bolnavului sau prezentarea la camera de gardă din cauza astmului bronșic care necesită administrarea sistemică de corticosteroizi. Modificarea mediei ajustate a VEMS pre-doză față de valoarea inițială a fost, de asemenea, evaluată ca un criteriu final de evaluare secundar.

În studiul HZA106837, riscul de a prezenta o exacerbare severă a astmului bronșic la pacienții tratați cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme a fost redus cu 20%, comparativ cu monoterapia cu FF 92 micrograme (risc relativ 0,795, p = 0,036 95% ÎÎ 0,642, 0,985). Rata exacerbărilor severe ale astmului bronșic pe pacient pe an a fost de 0,19 în grupul tratat cu doza de FF 92 micrograme (aproximativ 1 la fiecare 5 ani) și de 0,14 în grupul tratat cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme (aproximativ 1 la fiecare 7 ani). Raportul dintre rata exacerbărilor pentru furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme comparativ cu doza de FF 92 micrograme a fost de 0,755 (ÎÎ 95% 0,603, 0,945). Aceasta reprezintă o reducere cu 25% a ratei de exacerbări severe ale astmului bronșic la pacienții tratați cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme în comparație cu terapia cu doza de FF 92 micrograme (p = 0,014). Efectul bronhodilatator pe o perioadă de 24 de ore al combinației furoat de fluticazonă/vilanterol s-a menținut de-a lungul unei perioade de tratament de un an, fără a exista dovezi ale pierderii eficacității (fără tahifilaxie). Doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92 /22 micrograme a demonstrat în mod constant îmbunătățiri de la 83 ml la 95 ml ale VEMS pre-doză în săptămânile 12, 36 și 52 și la momentul final, comparativ cu doza de FF 92 micrograme (p <0,001 ÎÎ 95% 52, 126 ml la momentul final). Patruzeci și patru la sută dintre pacienții din grupul tratat cu furoat de

fluticazonă/vilanterol 92/22 au obținut un control satisfăcător ($ACQ7 \leq 0,75$), la finalul tratamentului, comparativ cu 36% dintre subiecții din grupul tratat cu FF 92 micrograme ($p < 0,001$ Î 95% 1,23, 1,82).

Studii comparative cu asocieri de salmeterol/propionat de fluticazonă

Într-un studiu cu durata de 24 săptămâni (HZA113091) efectuat la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent, necontrolat prin tratament, atât doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme administrată o dată pe zi, seara cât și doza de salmeterol/FP 50/220 micrograme, administrată de două ori pe zi, au demonstrat îmbunătățiri ale funcției pulmonare față de momentul inițial. Creșterile mediei ajustate în urma tratamentului față de valoarea inițială a mediei ponderate a VEMS într-o perioadă de 0-24 ore cu 341 ml (furoat de fluticazonă/vilanterol) și cu 377 ml (salmeterol/FP) au demonstrat o îmbunătățire generală a funcției pulmonare în decurs de 24 de ore, pentru ambele tratamente. Media ajustată a diferenței între tratamente de 37 ml între grupurile de tratament, nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,162$). Pentru subiecții cu VEMS pre-doză din grupul tratat cu furoat de fluticazonă/vilanterol s-a obținut o modificare medie LS față de valoarea inițială de 281 ml iar subiecții din grupul tratat cu salmeterol/FP au înregistrat o modificare de 300 ml; diferența mediei ajustate de 19 ml (95% Î: -0,073 , 0,034) nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,485$).

A fost derulat un studiu randomizat, dublu-orb, cu grup paralel și durata de 24 de săptămâni (201378) pentru demonstrarea non-inferiorității (aplicându-se o marjă de -100 ml pentru VEMS pre-doză) tratamentului cu furoat de fluticazonă/vilanterol în doză de 92/22 micrograme o dată pe zi față de cel cu salmeterol/FP 50/250 micrograme de două ori pe zi la adulți și adolescenți cu astm bronșic controlat în mod adecvat după 4 săptămâni de tratament deschis cu salmeterol/FP 50/250 micrograme de două ori pe zi (N=1504). Subiecții randomizați la FF/VI o dată pe zi au continuat să prezinte o ameliorare a funcției pulmonare comparabilă cu a subiecților randomizați la salmeterol/FP de două ori pe zi [diferență de +19 ml în ceea ce privește VEMS pre-doză (Î 95%: -11, 49)].

Nu au mai fost efectuate alte studii comparative versus salmeterol/FP sau versus alte combinații CSI/BADLA pentru a compara efectele asupra exacerbărilor din astmul bronșic.

Monoterapia cu furoat de fluticazonă

Un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat placebo (FFA112059) a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu doza de FF 92 micrograme administrată o dată pe zi [$n = 114$] și a tratamentului cu doza de FP 250 micrograme de două ori pe zi [$n = 114$], comparativ cu administrarea de placebo [$n = 115$] la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic persistent. Toți subiecții trebuiau să fi urmat tratament cu o doză stabilă de CSI timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de vizita 1 (vizita de screening) iar utilizarea de BADLA nu a fost permisă timp de 4 săptămâni de la vizita 1. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea față de valoarea inițială a VEMS pre-doză la vizita clinică (înainte de administrarea bronhodilatatorului și înainte de administrarea dozei) la sfârșitul perioadei de tratament. Modificarea față de momentul inițial a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență în timpul tratamentului a fost un criteriu de evaluare secundar. La finalul celor 24 de săptămâni administrarea dozei de FF 92 micrograme și a dozei de FP au crescut VEMS pre-doză la 146 ml (Î 95% 36, 257 ml, $p = 0,009$) și respectiv la 145 ml (Î 95% 33, 257 ml, $p = 0,011$), în comparație cu placebo. Atât FF cât și FP au crescut procentul corespunzător perioadelor de 24 ore fără medicație de urgență cu 14,8% (Î 95% 6,9, 22,7, $p < 0,001$) și respectiv cu 17,9% (Î 95% 10,0, 25,7, $p < 0,001$) comparativ cu administrarea de placebo.

Studiu de provocare cu alergen

Efectul bronchoprotector al dozei de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme asupra răspunsului astmatic precoce și tardiv la alergenul administrat inhalator a fost evaluat într-un studiu cu doze repetate, controlat placebo, încrucișat, cu patru grupuri de tratament (HZA113126) la pacienți cu astm bronșic ușor.

Pacienții au fost randomizați să utilizeze furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme, FF 92 micrograme, vilanterol 22 micrograme sau placebo o dată pe zi, timp de 21 zile, după care a urmat de o provocare cu alergen la o oră după ultima doză. Alergenul a fost acarianul de praf din casă, părul de pisică sau polenul de mesteacăn, iar selecția s-a bazat pe teste individuale de screening. Măsurătorile pentru VEMS în serie au fost comparate cu valorile obținute înainte de provocarea cu alergen, după inhalarea unei soluții saline (la momentul inițial). În general, cel mai pronunțat efect asupra răspunsului astmatic precoce s-a observat la tratamentul cu furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme în comparație cu FF 92 micrograme sau monoterapia cu vilanterol 22 micrograme. Atât doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme cât și doza de FF 92 micrograme au anulat, practic, răspunsul astmatic tardiv, în comparație cu monoterapia cu vilanterol. Doza de furoat de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme a oferit o protecție semnificativ mai mare împotriva hiper-reactivității bronșice induse de alergen, în comparație cu monoterapia cu FF și vilanterol, așa cum s-a stabilit în Ziua 22 prin provocarea cu metacolină.

Studiu privind efectele bronhoprotectoare și asupra axei HPA

Efectele bronhoprotectoare și asupra axei HPA ale FF comparativ cu FP sau budesonida (BUD) au fost evaluate în cadrul unui studiu de creștere treptată repetată a dozei, încrucișat, placebo controlat (203162) efectuat la 54 de adulți cu antecedente de astm bronșic, caracterizat prin hiperreactivitate a căilor respiratorii și $FEV_1 \geq 65\%$ din prezis. Pacienții au fost randomizați la una sau două perioade de tratament, cuprinzând cinci faze de creștere a dozei cu durată de 7 zile ale FF (25, 100, 200, 400, 800 micrograme/zi), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 micrograme/zi), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 micrograme/zi) sau placebo. După fiecare fază de creștere a dozei, au fost evaluate bronhoprotecția prin intermediul hiperreactivității căilor respiratorii la provocarea cu adenozin-5'-monofosfat (AMP) (concentrație provocatoare care determină scăderea cu $\geq 20\%$ a FEV_1 [AMP PC20]) și concentrația plasmatică medie măsurată pe 24 de ore a cortizolului.

În cadrul intervalelor de dozare aprobate pentru astmul bronșic, valorile AMP PC20 (mg/ml) și ale supresiei cortizolului (%) au fost de: 81 până la 116 mg/ml și de 7% până la 14% pentru FF (100 până la 200 micrograme/zi), 20 până la 76 mg/ml și 7% până la 50% pentru FP (200 până la 2000 micrograme/zi) și 24 până la 54 mg/ml și, respectiv, 13% până la 44% pentru BUD (400 până la 1600 micrograme/zi).

Copii și adolescenți

Astmul bronșic

Eficacitatea și siguranța combinației furoat de fluticazonă (FF)/vilanterol (VI) administrate o dată pe zi, în comparație cu FF administrat o dată pe zi în tratamentul astmului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, cu o durată de 24 săptămâni și o perioadă de urmărire de 1 săptămână (HZA107116), implicând 673 pacienți cu astm bronșic necontrolat prin administrarea inhalatorie de corticosteroizi.

Toți subiecții au avut terapie stabilă pentru astm [administrare inhalatorie de beta-agonist cu durată scurtă de acțiune sau antagonist muscarinic cu durată scurtă de acțiune plus corticosteroizi inhalatori (CSI)] timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de Vizita 1. Pacienții au fost simptomatici (adică au rămas necontrolați) în cursul tratamentului existent pentru astm.

Subiecții au fost tratați cu combinația furoat de fluticazonă/vilanterol 46/22 micrograme (337 pacienți) sau furoat de fluticazonă 46 micrograme (336 pacienți). Doi pacienți, câte unul în fiecare braț, nu au fost evaluați pentru eficacitate.

Obiectivul principal a fost modificarea față de valoarea inițială, în medie pe săptămânile 1 până la 12 ale perioadei de tratament, a debitului expirator de vârf (DEV) de dimineață pre-doză (adică, minim), capturat înregistrat zilnic prin jurnalul electronic al pacientului (diferența dintre combinația FF/VI și FF). Modificarea față de valoarea inițială a procentului de perioade de 24 ore fără terapie de salvare în

săptămânile 1 până la 12 ale perioadei de tratament a fost un obiectiv secundar puternic pentru populația cu vârsta de 5-11 ani. Nu au existat diferențe de eficacitate între FF/VI 46/22 micrograme și FF 46 micrograme (Tabelul 2). Nu au fost identificate noi probleme de siguranță în timpul acestui studiu.

Tabel 2: Rezultatele criteriilor finale de evaluare principale și secundare din studiul HZA107116

Săptămânile 1 până la 12	Furoat de fluticazonă /vilanterol* n=336	Furoat de fluticazonă * n=335
Rezultat principal		
Modificarea față de valoarea inițială a debitul expirator de vârf (DEV) de dimineață (l/min)		
Modificarea medie LS (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Diferența de tratament (FF/VI vs FF) (Î 95%), Valoarea p	3,2 (-2,0, 8,4), p=0,228	
Criteriu final de evaluare secundar		
Modificarea față de valoarea inițială a procentului corespunzător perioadelor de 24 ore fără terapie de salvare		
Modificarea medie LS (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Diferența de tratament (FF/VI vs FF) (Î 95%), Valoarea p	1,3 (-3,6, 6,2), p=0,614	

* Pacienților li s-a administrat FF/VI 46/22 micrograme OD comparativ cu FF 46 micrograme OD
OD = o dată pe zi, LS = cele mai mici pătrate, SE = eroarea standard, Î = interval de încredere, n = număr de participanți incluși în analiză (Toate ITT: 337 pentru FF/VI și 336 pentru FF)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a furoatului de fluticazonă și vilanterolului la administrarea pe cale inhalatorie sub forma combinației furoat de fluticazonă/vilanterol a fost în medie de 15,2% și respectiv 27,3%. Biodisponibilitatea orală a ambelor substanțe, furoat de fluticazonă și vilanterol a fost scăzută, în medie cu 1,26% și respectiv cu <2%. Având în vedere această biodisponibilitate orală scăzută, expunerea sistemică la furoat de fluticazonă și vilanterol după administrarea inhalatorie este determinată, în primul rând, de absorbția din componenta inhalată a dozei distribuite la nivel pulmonar.

Distribuție

Ca urmare a administrării intravenoase, atât furoatul de fluticazonă cât și vilanterolul sunt distribuite cu debit mediu de distribuție la o stare de echilibru de 661 l și respectiv, 165 l. Atât furoatul de fluticazonă cât și vilanterolul se leagă în proporție redusă de eritrocitele. *In vitro*, legarea la proteinele plasmaticе din plasma umană a furoatului de fluticazonă și vilanterol a fost mare, în medie >99,6% și respectiv 93,9%. *In vitro*, nu a existat nicio reducere a gradului de legare de proteinele plasmaticе la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Furoatul de fluticazonă și vilanterolul sunt substraturi pentru glicoproteina P (P-gp); cu toate acestea, se consideră că este puțin probabil ca administrarea concomitentă de furoat de fluticazonă/vilanterol cu inhibitori ai P-gp să modifice expunerea sistemică la furoat de fluticazonă sau la vilanterol, deoarece ambele sunt molecule bine absorbite.

Metabolizare

Pe baza datelor obținute *in vitro*, la om principalele căi de metabolizare atât ale furoatului de fluticazonă cât și ale vilanterolului sunt mediate în principal de către CYP3A4. Furoatul de fluticazonă este metabolizat în principal prin hidroliza grupului carboxilic S-fluorometil la metaboliți cu activitate corticosteroidă semnificativ redusă. Vilanterolul este metabolizat în principal prin O-dezalchilare la o serie de metaboliți cu activitate β_1 - și β_2 -agonistă semnificativ redusă.

Eliminare

La om, după administrarea orală, furoatul de fluticazonă a fost eliminat, în principal prin metabolizare la metaboliți ce se excretă aproape exclusiv prin materiile fecale, cu <1% din doza radioactivă recuperată eliminată prin urină.

După administrarea orală, vilanterolul a fost eliminat în principal prin metabolizare, urmată de excreția metaboliților prin urină și materii fecale în proporție de aproximativ 70% și respectiv 30% din doza radioactivă, într-un studiu efectuat la om cu substanță marcată radioactiv administrată pe cale orală. Timpul de înjumătățire plasmatică aparentă a vilanterolului după o singură administrare pe cale inhalatorie a combinației furoat de fluticazonă/vilanterol a fost, în medie de 2,5 ore. Timpul de înjumătățire efectiv pentru acumularea vilanterolului, determinat de administrarea prin inhalare de doze repetate de vilanterol 25 micrograme, este de 16,0 ore la pacienții cu astm bronșic și respectiv 21,3 ore la pacienții cu BPOC.

Copii și adolescenți

La adolescenți (cu vârsta de 12 ani sau peste) nu este necesară modificarea dozei recomandate. Farmacocinetica, siguranța și eficacitatea combinației furoat de fluticazonă/vilanterol au fost studiate la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 4.2). Nu au fost încă stabilite farmacocinetica, siguranța și eficacitatea combinației furoat de fluticazonă/vilanterol la copii cu vârsta sub 5 ani.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Efectele vârstei asupra farmacocineticii furoatului de fluticazonă și vilanterolului au fost determinate în studiile de fază III efectuate la pacienți cu BPOC și astm bronșic. Nu a existat nicio dovadă care să susțină că vârsta (de la 12 până la 84 ani) ar influența farmacocinetica furoatului de fluticazonă și vilanterolului la subiecții cu astm bronșic.

La subiecții vârstnici cu astm bronșic și subiecții vârstnici cu BPOC nu se recomandă modificări ale dozei.

Insuficiență renală

Un studiu de farmacologie clinică efectuat cu combinația furoat de fluticazonă/vilanterol a arătat că insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei <30ml/min) nu are ca rezultat o expunere semnificativ mai mare la furoat de fluticazonă sau vilanterol sau efecte sistemice mai pronunțate ale terapiei cu corticosteroizi sau beta₂-agoniști în comparație cu subiecții sănătoși.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu au fost studiate efectele hemodializei.

Insuficiență hepatică

După administrarea repetată de furoat de fluticazonă/vilanterol timp de 7 zile, a existat o creștere a expunerii sistemice la furoat de fluticazonă (de până la trei ori măsurat prin $ASC_{(0-24)}$) la subiecții cu insuficiență hepatică (Child-Pugh clasa A, B sau C), comparativ cu subiecții sănătoși. Creșterea expunerii sistemice la furoat de fluticazonă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B; furoat de fluticazonă/vilanterol 184/22 micrograme) a fost asociată cu o reducere medie de 34% a cortizolului seric, în comparație cu subiecții sănătoși. Expunerea sistemică la furoat de fluticazonă proporțională cu doza a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă (Child-Pugh clasa B sau C).

După administrarea repetată de furoat de fluticazonă/vilanterol timp de 7 zile, nu a existat o creștere semnificativă a expunerii sistemice la vilanterol (C_{max} și ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh clasa A, B sau C).

Nu au existat efecte relevante din punct de vedere clinic ale tratamentului cu combinația furoat de fluticazonă/vilanterol asupra efectelor sistemice beta-adrenergice (ritmul cardiac sau potasiul seric) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vilanterol 22 micrograme) sau cu insuficiență hepatică severă (vilanterol 12,5 micrograme), comparativ cu subiecții sănătoși.

Alte categorii speciale de pacienți

La subiecții cu astm bronșic, valorile estimate ale $ASC_{(0-24)}$ a furoatului de fluticazonă pentru subiecții din Asia de Est, Japonia și Asia de Sud-Est (12-13% dintre subiecți) au fost, în medie între 33% și 53% mai mari comparativ cu alte rase. Cu toate acestea, nu au existat dovezi privind o expunere sistemică crescută la această populație care să fie asociată cu un efect suplimentar asupra excreției urinare a cortizolului în 24 de ore. În medie, C_{max} a vilanterolului se preconizează a fi între 220 și până la 287% mai mare iar $ASC_{(0-24)}$ comparabil la acei subiecți de origine asiatică, în comparație cu subiecții din alte rase. Cu toate acestea, nu a existat nicio dovadă că această C_{max} crescută de vilanterol a dus la efecte semnificative clinic asupra ritmului cardiac.

Sex, greutate și IMC

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a datelor din studii de fază III la 1213 pacienți cu astm bronșic (712 femei) nu a existat nicio dovadă care să susțină că sexul, greutatea sau IMC (indicele de masă corporală) ar influența farmacocinetica furoatului de fluticazonă.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 856 de subiecți cu astm bronșic (500 femei) nu a existat nicio dovadă care să susțină că sexul, greutatea sau IMC ar influența farmacocinetica vilanterolului.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, greutate sau IMC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele farmacologice și toxicologice observate în contextul tratamentului cu furoat de fluticazonă sau vilanterol în studiile non-clinice au fost cele asociate de regulă cu utilizarea de glucocorticoizi sau beta₂-agoniști. Administrarea de furoat de fluticazonă în asociere cu vilanterol nu a avut ca rezultat nicio nouă toxicitate semnificativă.

Genotoxicitatea și carcinogenitatea

Furoat de fluticazonă

Furoatul de fluticazonă nu a fost genotoxic într-o baterie standard de studii și nu a fost carcinogen în studii cu administrare inhalatorie de-a lungul vieții la șobolani sau șoareci la expuneri similare celor obținute la doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Vilanterol trifenatat

În studiile de toxicitate genetică, vilanterolul (sub formă de alfa-fenilcinnamat) și acidul trifenilacetic nu au fost genotoxice ceea ce indică faptul că vilanterolul (sub formă de trifenatat) nu reprezintă un risc genotoxic pentru om.

În concordanță cu rezultatele pentru alți beta₂ agoniști, în studiile cu administrare inhalatorie de-a lungul vieții, vilanterolul trifenatat a provocat efecte proliferative la nivelul tractului reproductiv la femela de șobolan și șoarece și la nivelul glandei pituitare la șobolan. Nu a existat nicio creștere a incidenței tumorilor la șobolani sau șoareci, la expuneri de 1,2 - sau respectiv 30- ori față de doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Furoat de fluticazonă

Efectele observate la șobolani după administrarea inhalatorie de furoat de fluticazonă în asociere cu vilanterol au fost similare cu cele observate în monoterapia cu furoat de fluticazonă. Furoatul de fluticazonă nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri, dar a întârziat dezvoltarea la șobolani și a provocat avortul la iepuri în cazul administrării de doze toxice materne. Nu au existat efecte asupra dezvoltării la șobolani la expuneri de aproximativ 3 ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Vilanterol trifenatat

Vilanterolul trifenatat nu a fost teratogen la șobolani. În studiile cu administrare inhalatorie efectuate la iepuri, vilanterolul trifenatat a provocat efecte similare cu cele observate cu alți beta₂ agoniști (palatoschizis, fante palpebrale deschise, fuziune sternbrală și flexie/malrotație a membrilor). În cazul administrării subcutanate, nu au existat efecte la expuneri de 84 de ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, pe baza ASC.

Nici furoatul de fluticazonă și nici vilanterolul trifenatat nu au avut efecte adverse asupra fertilității sau dezvoltării pre- și post-natale la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
Perioada de valabilitate după deschiderea tăviței: 6 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. Dacă este păstrat la frigider, inhalatorul trebuie lăsat cel puțin o oră înainte de utilizare pentru a ajunge la temperatura camerei.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Data la care inhalatorul trebuie aruncat trebuie notată pe eticheta inhalatorului în spațiul special. Data trebuie scrisă imediat după ce inhalatorul a fost scos din tăviță.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul Ellipta constă dintr-un corp gri deschis, un capac de culoare galbenă pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor și este ambalat într-o tăviță laminată ce conține un pliculeț cu desicant silicagel. Cutia este sigilată cu o folie detașabilă.

Inhalatorul este un dispozitiv multi-component fabricat din polipropilenă, polietilenă de înaltă densitate, polioximetilenă, polibutilentereftalat, acrilonitril-butadienă-stirenă, policarbonat și oțel inoxidabil.

Inhalatorul conține două folii de blister laminate din aluminiu care furnizează în total 14 sau 30 doze (pentru 14 sau 30 de zile).

Inhalator cu 14 sau 30 doze. Ambalaj multiplu de 3 inhalatoare x 30 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 noiembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală .

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (AMBALAJ UNIC)

92/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 92 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține furoat de fluticazonă 92 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

14 doze

30 de doze

1 inhalator cu 14 doze

1 inhalator cu 30 de doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O DATĂ PE ZI

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

relvar ellipta 92:22

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI (CU CHENAR ALBASTRU - AMBALAJ MULTIPLU)

92/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 92 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține furoat de fluticazonă 92 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat.

Ambalaj multiplu: 90 de doze (3 inhalatoare a câte 30 de doze)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O DATĂ PE ZI

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/886/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

relvar ellipta 92:22

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (AMBALAJ UNIC)

184/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 184 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține furoat de fluticazonă 184 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat.

14 doze

30 de doze

1 inhalator cu 14 doze

1 inhalator cu 30 de doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O DATĂ PE ZI

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

relvar ellipta 184:22

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI (CU CHENAR ALBASTRU - AMBALAJ MULTIPLU)

184/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 184 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține furoat de fluticazonă 184 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat.

Ambalaj multiplu: 90 (3 inhalatoare a câte 30) doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O DATĂ PE ZI

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/886/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

relvar ellipta 184:22

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ MULTIPLU)

92/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 92 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține furoat de fluticazonă 92 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză, de inhalat

30 de doze

1 inhalator cu 30 de doze.

Parte componentă a unui ambalaj multiplu, nu se comercializează separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O DATĂ PE ZI

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/886/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

relvar ellipta 92:22

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ MULTIPLU)

184/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 184 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține furoat de fluticazonă 184 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză, de inhalat

30 de doze

1 inhalator cu 30 de doze.

Parte componentă a unui ambalaj multiplu, nu se comercializează separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O DATĂ PE ZI

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/886/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

relvar ellipta 184:22

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETA TĂVIȚEI

92/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 92/22 mcg pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă /vilanterol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide până când nu sunteți pregătit pentru inhalare.
Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

14 doze

30 doze

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETA TĂVIȚEI

184/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relvar Ellipta 184/22 mcg pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă /vilanterol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide până când nu sunteți pregătit pentru inhalare.
Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

14 doze

30 doze

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

ETICHETA INHALATORULUI

92/22 micrograme

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Relvar Ellipta 92/22 mcg pulbere de inhalat

furoat de fluticazonă /vilanterol

Administrare inhalatorie

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni

A se folosi până la:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

14 doze

30 doze

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA INHALATORULUI

184/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Relvar Ellipta 184/22 mcg pulbere de inhalat

furoat de fluticazonă /vilanterol

Administrare inhalatorie

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni

A se folosi până la:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

14 doze

30 doze

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Relvar Ellipta 92 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat Relvar Ellipta 184 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

furoat de fluticazonă/vilanterol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Relvar Ellipta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Relvar Ellipta
3. Cum să utilizați Relvar Ellipta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Relvar Ellipta
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Instrucțiuni de utilizare pas cu pas

1. Ce este Relvar Ellipta și pentru ce se utilizează

Relvar Ellipta conține două substanțe active: furoat de fluticazonă și vilanterol. Sunt disponibile două concentrații diferite de Relvar Ellipta: furoat de fluticazonă 92 micrograme/vilanterol 22 micrograme și furoat de fluticazonă 184 micrograme/vilanterol 22 micrograme.

Concentrația de 92/22 micrograme este utilizată în tratamentul regulat al bolii pulmonare obstructive cronice (**BPOC**) la adulți și al **astmului bronșic** la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

Concentrația de 184/22 micrograme este utilizată în tratamentul **astmului bronșic** la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Concentrația de 184/22 micrograme nu este aprobată pentru tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice (**BPOC**).

Relvar Ellipta trebuie utilizat în fiecare zi și nu numai atunci când aveți probleme cu respirația sau alte simptome de BPOC și astm bronșic. Relvar Ellipta nu trebuie utilizat pentru a trata un episod brusc de lipsă de aer sau respirație șuierătoare. În cazul în care aveți o astfel de criză trebuie să folosiți un inhalator cu acțiune rapidă (cum este salbutamol). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu aveți un inhalator cu acțiune rapidă.

Furoatul de fluticazonă aparține unui grup de medicamente denumite corticosteroizi, deseori numite simplu doar steroizi. Corticosteroizii reduc inflamația. Aceștia reduc umflarea și iritația de la nivelul căilor

aerieni mici din plămâni și astfel ameliorează treptat problemele respiratorii. Corticosteroidii ajută, de asemenea, la prevenirea crizelor de astm bronșic și agravarea BPOC.

Vilanterol aparține unui grup de medicamente denumite bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. Acesta relaxează musculatura de la nivelul căilor aerieni mici din plămâni. Acesta ajută la deschiderea căilor respiratorii și ușurează pătrunderea și ieșirea aerului din plămâni. În condițiile administrării regulate, acesta ajută căile aerieni mici să rămână deschise.

Dacă luați aceste două substanțe active împreună în mod regulat, acestea vă vor ajuta să controlați dificultățile de respirație mai bine decât fiecare medicament luat în parte.

Astmul bronșic este o boală pulmonară gravă, de lungă durată, care apare atunci când mușchii din jurul căilor respiratorii se contractă (*bronhoconstricție*) și căile respiratorii devin inflamate și iritate (*inflamație*). Simptomele apar și dispar și includ dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept și tuse. Relvar Ellipta a demonstrat că reduce episoadele și simptomele astmului.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o boală gravă, de lungă durată, care implică inflamarea și îngroșarea căilor respiratorii. Simptomele includ dificultăți la respirație, tuse, disconfort în piept și expectorație de mucus. S-a demonstrat că Relvar Ellipta reduce exacerbările simptomelor BPOC.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Relvar Ellipta

Nu utilizați Relvar Ellipta

- dacă sunteți **alergic** la furoat de fluticazonă, vilanterol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă credeți că afirmația de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu utilizați Relvar Ellipta** până când nu solicitați opinia medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Relvar Ellipta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți **boli ale ficatului**, deoarece există o mai mare probabilitate de a prezenta reacții adverse. Dacă aveți boli ale ficatului moderate sau severe, medicul dumneavoastră vă va limita doza la concentrația mai mică de Relvar Ellipta (92/22 micrograme, o dată pe zi).
- dacă aveți **probleme ale inimii** sau **tensiune arterială mare**.
- dacă aveți tuberculoză (TB) pulmonară sau orice infecții de durată sau netratate.
- dacă vi s-a spus vreodată că aveți diabet zaharat sau hiperglicemie.
- dacă aveți **probleme cu glanda tiroidă**.
- dacă aveți **concentrații mici ale potasiului** în sânge.
- dacă aveți vederea încețoșată sau alte tulburări de vedere.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament în cazul în care credeți că oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

În timp ce utilizați Relvar Ellipta

Dificultăți imediate la respirație

Dacă imediat după utilizarea inhalatorului dumneavoastră Relvar Ellipta aveți senzație de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau senzație de lipsă de aer:

nu mai utilizați acest medicament și solicitați imediat îngrijiri medicale, deoarece este posibil să aveți o afecțiune gravă denumită bronhospasm paradoxal.

- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați sete crescută, urinare frecventă sau oboseală inexplicabilă (semne ale hiperglicemiei).

Infecții pulmonare

Dacă utilizați acest medicament pentru BPOC puteți avea un risc crescut de a dezvolta o infecție a plămânilor denumită pneumonie. Vezi punctul 4 pentru informații despre simptomele pe care trebuie să le urmăriți pe perioada utilizării acestui medicament. Spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă dezvoltați oricare dintre aceste simptome.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copiii cu vârsta sub 12 ani pentru tratamentul astmului bronșic sau la copiii și adolescenți indiferent de vârstă pentru tratamentul BPOC.

Relvar Ellipta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă nu sunteți sigur ce conține medicamentul dumneavoastră.

Anumite medicamente pot afecta modul de acțiune al acestui medicament sau pot face mai probabilă apariția de reacții adverse. Acestea includ:

- medicamente numite beta-blocante cum este metoprolol, folosite în tratamentul **tensiunii arteriale mari sau probleme ale inimii**
- ketoconazol, pentru tratamentul **infecțiilor fungice**
- ritonavir sau cobicistat, pentru tratamentul **infecțiilor cu HIV**
- beta₂-agoniști cu durată lungă de acțiune, cum este salmeterol

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați oricare din aceste medicamente.

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze cu atenție dacă luați oricare dintre aceste medicamente, deoarece acestea pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la Relvar Ellipta.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune că puteți.

Nu se cunoaște dacă ingredientele acestui medicament pot trece în laptele matern. **Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a utiliza Relvar Ellipta. Nu utilizați acest medicament dacă alăptați decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că puteți.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Relvar Ellipta conține lactoză

Dacă vi sa spus de către medicul dumneavoastră că aveți o intoleranță la unele zaharuri, contactați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să utilizați Relvar Ellipta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Astm bronșic

Doza recomandată pentru tratamentul astmului bronșic este o inhalare (92 micrograme de furoat de fluticazonă și 22 micrograme de vilanterol) o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

Dacă aveți astm bronșic sever, medicul dumneavoastră poate decide că trebuie să utilizați o inhalare din inhalatorul cu o concentrație mai mare (184 micrograme de furoat de fluticazonă și 22 micrograme de vilanterol). Și această doză se utilizează o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

BPOC

Doza recomandată pentru tratamentul BPOC este o inhalare (92 micrograme de furoat de fluticazonă și 22 micrograme de vilanterol) o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

Concentrația mai mare de Relvar Ellipta (184 micrograme de furoat de fluticazonă și 22 micrograme de vilanterol) nu este adecvată în tratamentul BPOC.

Relvar Ellipta este destinat utilizării prin inhalare pe cale orală.

Utilizați Relvar Ellipta la aceeași oră în fiecare zi, deoarece este eficient pe parcursul a 24 de ore.

Este foarte important să utilizați acest medicament în fiecare zi, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Astfel puteți preveni apariția simptomelor în timpul zilei și a nopții.

Relvar Ellipta nu trebuie utilizat pentru a trata un episod brusc de lipsă de aer sau respirație șuierătoare. În cazul în care aveți o astfel de criză trebuie să folosiți un inhalator cu acțiune rapidă (cum este salbutamol).

În cazul în care considerați că aveți probleme de respirație sau respirație șuierătoare mai des decât de obicei, sau dacă utilizați inhalatorul care conține substanța cu acțiune rapidă mai des decât de obicei, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Cum se utilizează Relvar Ellipta

Pentru informații complete citiți „Instrucțiunile de utilizare pas cu pas” de după punctul 6 al acestui prospect.

Relvar Ellipta este pentru inhalare pe cale orală. Prima dată când utilizați Relvar Ellipta nu trebuie să pregătiți inhalatorul Relvar Ellipta în vreun mod special.

Dacă nu obțineți ameliorarea simptomelor

Dacă simptomele dumneavoastră (dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, tuse) nu se ameliorează sau se agravează, sau dacă utilizați mai frecvent inhalatorul care conține substanța cu acțiune rapidă:

adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

Dacă utilizați mai mult Relvar Ellipta decât trebuie

Dacă utilizați în mod accidental mai mult Relvar Ellipta decât v-a recomandat medicul, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este posibil, arătați-le inhalatorul, cutia sau acest prospect. Puteți observa că inima dumneavoastră bate mai rapid decât de obicei, vă simțiți slăbit sau vă doare capul.

Dacă ați utilizat o doză mai mare decât cea care v-a fost recomandată, pe o perioadă lungă de timp, este deosebit de important să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Acest lucru este necesar deoarece dozele mai mari de Relvar Ellipta pot reduce cantitatea de hormoni steroizi produsă în mod natural de organismul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Relvar Ellipta

Nu inhalați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Trebuie doar să luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă aveți respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație sau dacă dezvoltăți orice alte simptome ale unei crize de astm bronșic, **utilizați inhalatorul care conține substanța cu acțiune rapidă** (de exemplu salbutamol), iar apoi solicitați asistență medicală.

Nu întrerupeți utilizarea Relvar Ellipta fără recomandarea medicului

Folosiți acest medicament cât timp v-a recomandat medicul dumneavoastră. Acesta va fi eficient atâta timp cât îl utilizați. Nu întrerupeți utilizarea decât la recomandarea medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Reacțiile alergice sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome după ce luați Relvar Ellipta, **nu mai luați acest medicament și sunați imediat medicului dumneavoastră.**

- erupție trecătoare pe piele sau roșeață
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*)
- prezentați respirație șuierătoare, tușiți sau aveți dificultăți la respirație
- prezentați brusc o stare de slăbiciune sau deveniți confuz (aceasta poate duce la leșin sau la pierderea conștienței)

Dificultăți imediate la respirație

Dificultățile imediate la respirație după utilizarea Relvar Ellipta sunt rare.

În cazul în care respirația dumneavoastră sau respirația șuierătoare se agravează imediat după utilizarea acestui medicament, **nu îl mai utilizați și solicitați imediat asistență medicală.**

Pneumonie (infecție la nivelul plămânilor) (reacție adversă frecventă, poate afecta până la 1 din 10 persoane)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați Relvar Ellipta – deoarece acestea pot indica o infecție la nivelul plămânilor:

- febră sau frisoane
- eliminare crescută de mucus, modificare a culorii mucusului
- agravare a tusei sau a dificultăților de respirație

Alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- dureri de cap
- guturai

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- afte sau pete la nivelul gurii sau gâtului cauzate de o infecție fungică (*candidoză*). Dacă vă clățiți gura cu apă imediat după ce ați utilizat Relvar Eliipta puteți preveni apariția acestei reacții adverse
- inflamație a plămânilor (*bronșită*)
- infecție la nivelul sinusurilor nazale sau gâtului
- gripă
- durere și iritație în partea din spate a gurii și în gât
- inflamație a sinusurilor
- mâncărimi la nivelul nasului, secreții nazale sau nas înfundat
- tuse
- tulburări de voce
- slăbire a oaselor, care duce la fracturi
- dureri de stomac
- dureri de spate
- creștere a temperaturii corporale (*febră*)
- durere la nivelul articulațiilor
- spasme musculare

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** de persoane:

- bătăi neregulate ale inimii
- vedere încețoșată
- creștere a glicemiei (*hiperglicemie*)

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** de persoane:

- bătăi mai rapide ale inimii (*tahicardie*)
- percepere a bătăilor inimii (*palpitații*)
- tremurături
- anxietate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Relvar Eliipta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, tăviță și inhalator după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați inhalatorul în interiorul tăviței sigilate pentru a vă proteja de umiditate și eliminați-l imediat înainte de prima utilizare. După ce tăvița a fost deschisă, inhalatorul mai poate fi folosit timp de maxim 6 săptămâni, începând de la data deschiderii tăviței. Scrieți în spațiul alocat pe eticheta inhalatorului data la care acesta trebuie aruncat. Data trebuie completată imediat ce inhalatorul a fost scos din tăviță.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Dacă este păstrat la frigider, **lăsați inhalatorul cel puțin o oră înainte de utilizare, pentru a ajunge la temperatura camerei.**

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Relvar Ellipta

- Substanțele active sunt furoat de fluticazonă și vilanterol.
- Pentru doza de 92/22 mcg doză: fiecare inhalare asigură o doză (doza care este eliberată prin piesa bucală) de 92 micrograme de furoat de fluticazonă și de 22 micrograme de vilanterol (sub formă de trifenatat).
- Pentru doza de 184/22 mcg doză: fiecare inhalare asigură o doză (doza care este eliberată prin piesa bucală) de 184 micrograme de furoat de fluticazonă și de 22 micrograme de vilanterol (sub formă de trifenatat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat (vezi pct. 2 la „Relvar Ellipta conține lactoză”) și stearat de magneziu.

Cum arată Relvar Ellipta și conținutul ambalajului

Relvar Ellipta este o pulbere unidoză, de inhalat.

Inhalatorul Ellipta constă dintr-un inhalator de culoare gri deschis cu un capac de culoare galbenă pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor. Este ambalat într-o tăviță din folie laminată cu un capac detașabil din folie. Tăvița conține un pliculeț cu desicant, pentru a reduce umiditatea din ambalaj. După ce ați deschis capacul tăviței, aruncați desicantul – nu îl mâncați și nu îl inhalați. Nu este necesar ca inhalatorul să se păstreze în tăvița din folie laminată după deschidere.

Relvar Ellipta este disponibil în ambalaje cu 1 inhalator care conține fie 14 sau 30 doze (pentru 14 sau 30 zile) și în ambalaje multiple care conțin 90 (3 inhalatoare a 30) doze (pentru 90 zile). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>

Alte surse de informații

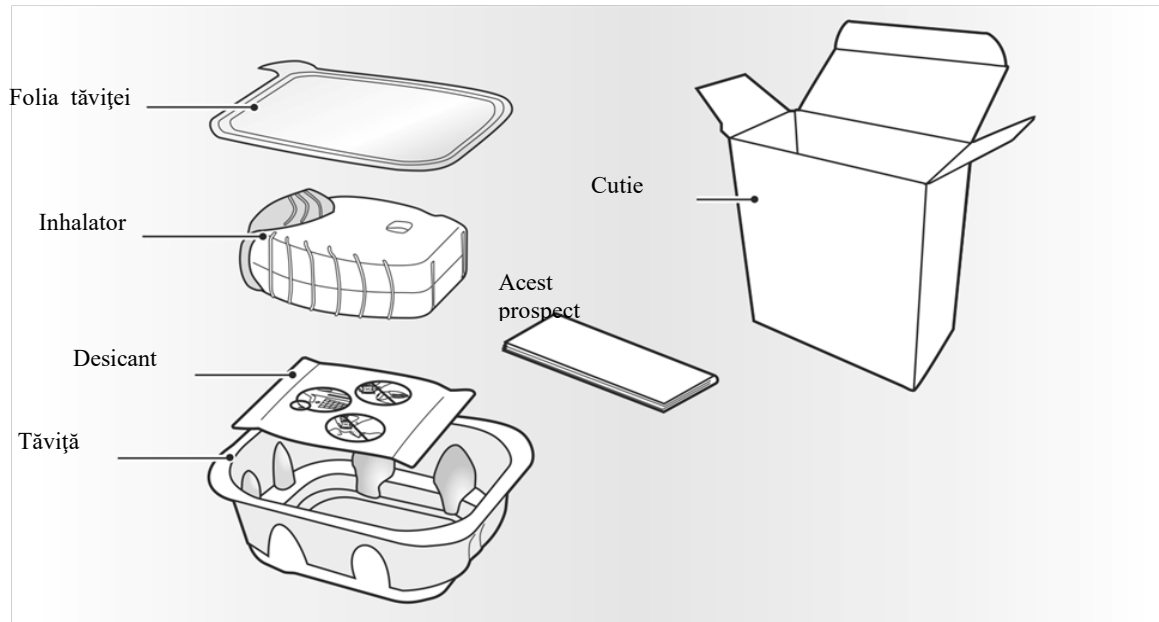
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare pas cu pas

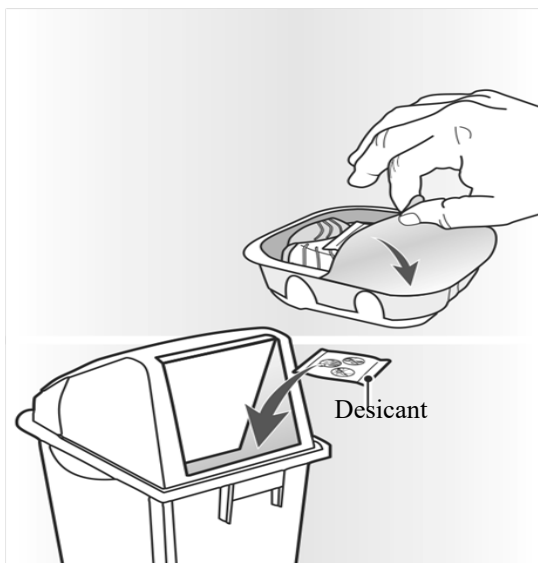
Ce este inhalatorul Ellipta?

Prima dată când utilizați Relvar Ellipta nu este necesar să verificați dacă funcționează corespunzător și nu trebuie să-l pregătiți pentru utilizare într-un mod special. Trebuie doar să urmați aceste instrucțiuni de utilizare pas cu pas.

Cutie dumneavoastră cu inhalatorul Relvar Ellipta conține



Inhalatorul este ambalat într-o tăviță. **Nu deschideți tăvița până când nu sunteți pregătit să începeți să utilizați medicamentul.** Când sunteți pregătit să vă utilizați inhalatorul, desprindeți folia pentru a deschide tăvița. Tăvița conține un pliculeț cu **desicant**, pentru reducerea umidității. Aruncați acest pliculeț cu desicant – **nu** îl deschideți, **nu** îl mâncați și **nu** îl inhalați.



Când scoateți inhalatorul din tăviță, acesta va fi în poziția “închis”. **Nu deschideți inhalatorul până când nu sunteți pregătit să inhalați o doză de medicament.** Când deschideți tăvița, notați în spațiul special alocat pe eticheta inhalatorului data corespunzătoare pentru „A se folosi până la”. Data corespunzătoare pentru „A se folosi până la” este de 6 săptămâni de la data deschiderii tăviței. După această dată inhalatorul nu mai trebuie să fie utilizat. Tăvița poate fi aruncată după prima deschidere.

Dacă înainte de utilizare este păstrat în frigider, lăsați inhalatorul să ajungă la temperatura camerei, timp de cel puțin o oră.

Instrucțiunile de utilizare pas cu pas prezentate mai jos pentru inhalatorul Ellipta cu 30 doze (pentru 30 zile) sunt valabile și pentru inhalatorul Ellipta cu 14 doze (pentru 14 zile).

1. Citiți aceste instrucțiuni înainte să începeți

Dacă deschideți și închideți capacul fără să inhalați medicamentul, doza se va pierde.

Doza pierdută va rămâne în siguranță în interiorul inhalatorului, dar nu va mai fi disponibilă.

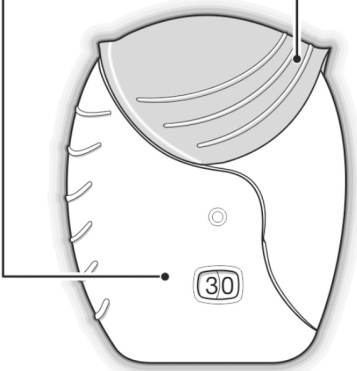
Nu există posibilitatea de a lua în mod accidental o cantitate mai mare de medicament sau o doză dublă într-o singură inhalare.

Contor doze

Acesta indică numărul dozelor de medicație rămase în inhalator.
Înainte ca inhalatorul să înceapă să fie folosit, indică exact 30 doze. Contorizează descrescător cu o doză de fiecare dată când deschizi capacul.
Când rămân mai puțin de 10 doze, jumătate din contor devine roșu. După ce ai folosit ultima doză **jumătate din contor devine roșu și este afișată cifra 0.** Inhalatorul tău este acum gol.
Dacă apoi deschizi capacul contorul devine din jumătate roșu în complet roșu.

Capac

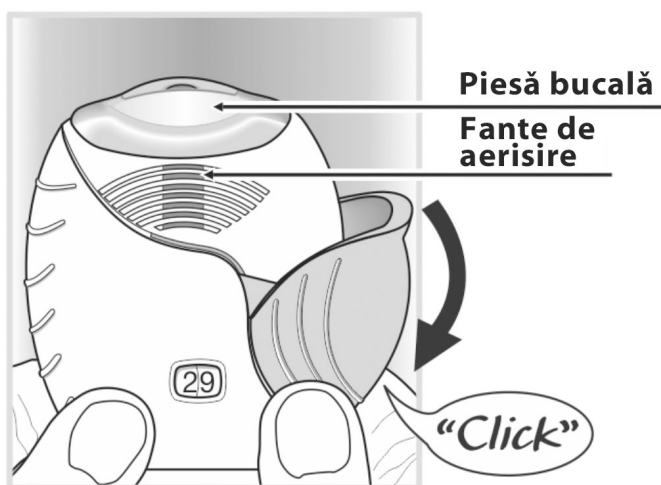
De fiecare dată când deschizi capacul o doză de medicație este pregătită.



2. Pregătirea unei doze

Deschideți capacul atunci când sunteți pregătit să inhalați doza. Nu agitați inhalatorul.

- Glisați capacul în jos până când auziți un “click”.



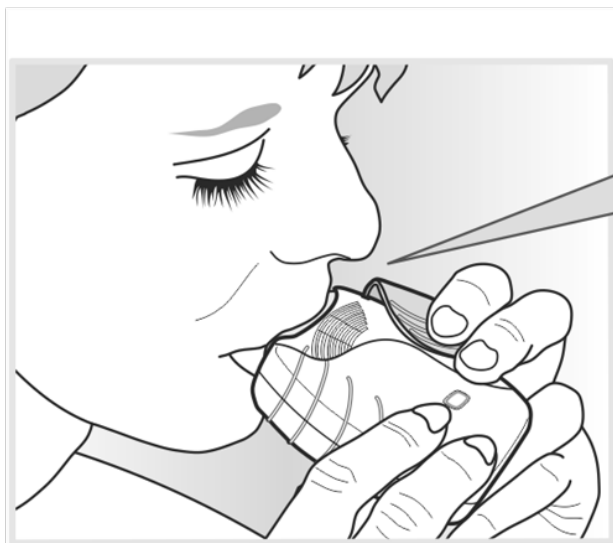
Medicamentul este acum pregătit pentru inhalare.

Dispozitivul de numărare a dozelor va scădea cu 1 unitate pentru a confirma utilizarea dozei.

- **În cazul în care dispozitivul de numărare a dozelor nu scade cu 1 unitate după ce ați auzit ‘click-ul’, inhalatorul nu va elibera doza de medicament.** Mergeți cu inhalatorul înapoi la farmacist pentru recomandări.

3. Inhalarea medicamentului

- **Ținând inhalatorul la distanță de gură, expirați cât vă simțiți confortabil.**
Nu expirați în inhalator.
- **Puneți piesa bucală între buze și strângeți buzele ferm împrejurul acesteia.**
Nu blocați orificiile de aerisire cu degetele.



Buzele dumneavoastră se potrivesc peste forma conturată a piesei bucale pentru inhalare.
Nu blocați orificiul de aerisire cu degetele.

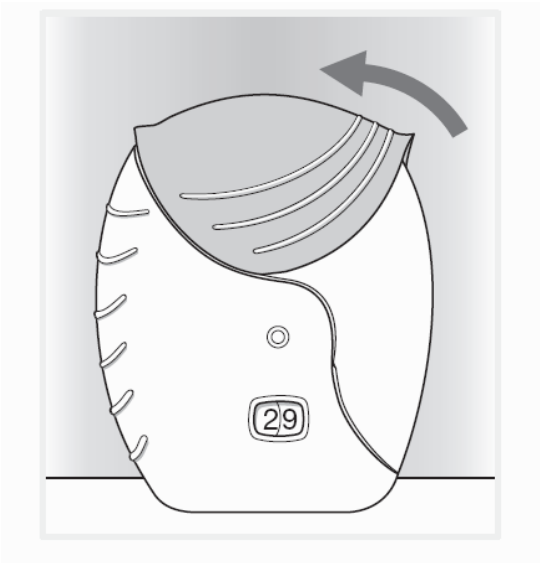
- **Inspirați lung, ferm și profund. Țineți-vă respirația cât mai mult timp posibil (cel puțin 3-4 secunde).**
- **Îndepărtați inhalatorul de la gură.**

- **Expirați încet și ușor.**

Nu veți putea simți gustul medicamentului, chiar și atunci când utilizați corect inhalatorul. Dacă doriți să curățați piesa bucală, folosiți un **șervețel uscat, înainte** de a închide capacul.

4. **Închideți inhalatorul și clătiți-vă gura**

- **Glisați capacul în sus cât de mult merge, până când acoperă piesa bucală.**



- **După ce ați utilizat inhalatorul, clătiți-vă gura cu apă și apoi scuipați apa - nu o înghițiți.** Astfel veți preveni apariția aftelor la nivelul cavității bucale sau gâtului, ca reacție adversă.