

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalovanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 92 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu). To zodpovedá jednotkovej dávke 100 mikrogramov flutikazón-furoátu a 25 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá inhalovaná dávka obsahuje približne 25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok

Biely prášok v svetlošedom inhalátore (Ellipta) so žltým krytom náustka a počítadlom dávok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Revinty Ellipta je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších v prípadoch, keď je vhodné použitie kombinovaného lieku (s dlhodobou pôsobiacim beta₂-agonistom a inhalačným kortikosteroidom):

- u pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačnými krátkodobou pôsobiacimi beta₂-agonistami používanými podľa potreby.
- u pacientov, ktorých stav už je adekvátne kontrolovaný inhalačným kortikosteroidom a aj dlhodobou pôsobiacim beta₂-agonistom.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Revinty Ellipta je indikovaný na symptomatickú liečbu dospelých s CHOCHP s hodnotou FEV₁ < 70 % referenčnej hodnoty (po podaní bronchodilatancia), ktorí majú v anamnéze exacerbácie napriek pravidelnej bronchodilatačnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Astma

Pacientom s astmou sa má podávať sila Revinty Ellipta, ktorá obsahuje vhodnú dávku flutikazón-furoátu (FF) vzhľadom na závažnosť ich ochorenia. Lekári majú vziať do úvahy, že u pacientov s astmou je dávka 100 mikrogramov flutikazón-furoátu (FF) jedenkrát denne približne ekvivalentná s dávkou 250 mikrogramov flutikazón-propionátu (FP) dvakrát denne,

kým FF 200 mikrogramov jedenkrát denne je približne ekvivalentný s FP 500 mikrogramov dvakrát denne.

Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší

Liečba počiatočnou dávkou, ktorou je jedna inhalácia Revinty Ellipta 92/22 mikrogramov jedenkrát denne, sa má zväziť u dospelých a dospelávajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí potrebujú nízku až stredne veľkú dávku inhalačného kortikosteroidu v kombinácii s dlhodobo pôsobiacim beta₂-agonistom. Ak pacienti nie sú dostatočne kontrolovaní s Revinty Ellipta 92/22 mikrogramov, dávku možno zvýšiť na 184/22 mikrogramov, ktorá môže ďalej zlepšiť kontrolu astmy.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom tak, aby sila flutikazón-furoátu/vilanterolu, ktorú užívajú, bola vždy optimálna a bola menená len na odporúčanie lekára. Dávka má byť titrovaná na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržuje efektívna kontrola príznakov.

Použitie Revinty Ellipta 184/22 mikrogramov sa má zväziť u dospelých a dospelávajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí potrebujú vyššiu dávku inhalačného kortikosteroidu v kombinácii s dlhodobo pôsobiacim beta₂-agonistom.

Pacienti zvyčajne pocítia zlepšenie pľúcnych funkcií do 15 minút po inhalácii Revinty Ellipta. Pacientov však treba informovať, že je nutné liek užívať pravidelne každý deň, aby sa udržala kontrola príznakov astmy a že v jeho užívaní sa má pokračovať aj v asymptomatickom období.

Ak sa v čase medzi užitím jednotlivých dávok príznaky zhoršia, má sa užiť inhalačný krátkodobo pôsobiaci beta₂-agonista na dosiahnutie okamžitej úľavy.

Deti mladšie ako 12 rokov

Bezpečnosť a účinnosť Revinty Ellipta u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené v indikácii astmy.

Revinty Ellipta sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2.

CHOCHP

Dospelí vo veku 18 a viac rokov

Jedna inhalácia Revinty Ellipta 92/22 mikrogramov jedenkrát denne.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogramov nie je určený pre pacientov s CHOCHP. Dávka 184/22 mikrogramov v porovnaní s dávkou 92/22 mikrogramov nemá väčší prínos a pri jej podávaní existuje potenciálne zvýšené riziko vzniku pneumónie a systémových nežiaducich reakcií súvisiacich s kortikosteroidmi (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pacienti zvyčajne pocítia zlepšenie pľúcnych funkcií do 16 -17 minút po inhalácii Revinty Ellipta.

Pediatrická populácia

Použitie Revinty Ellipta sa netýka pediatrickej populácie (mladšej ako 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V tejto skupine pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Štúdie s osobami s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú systémovú expozíciu flutikazón-furoátu (C_{max} aj AUC) (pozri časť 5.2).

Pri podávaní lieku pacientom s poruchou funkcie pečene je potrebná obozretnosť, pretože môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku systémových nežiaducich reakcií súvisiacich s kortikosteroidmi. Maximálna dávka pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene je 92/22 mikrogramov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Revinty Ellipta je určený len na perorálnu inhaláciu.

Má sa podávať každý deň v rovnakom čase.

Konečné rozhodnutie o tom, či sa má dávka užívať ráno alebo večer, sa má ponechať na lekára.

Po inhalácii si pacienti majú vypláchnuť ústa vodou a vodu vyplúť.

Ak sa dávka vynechá, ďalšia dávka sa má užiť nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Pri prvom použití inhalátora nie je potrebné skontrolovať, či správne funguje a špeciálnym spôsobom ho pripraviť na použitie. Treba postupovať podľa podrobných pokynov na použitie.

Inhalátor Ellipta je zabalený vo vaničke obsahujúcej vrecko s vysušadlom na zníženie vlhkosti. Vrecko s vysušadlom sa má zlikvidovať, nesmie sa otvoriť a jeho obsah sa nesmie jesť ani inhalovať.

Pacienta treba upozorniť, aby neotváral vaničku, kým nebude pripravený inhalovať dávku.

Keď sa inhalátor vyberie z vaničky, bude v polohe „zatvorený“. Je potrebné dopísať dátum na vyhradené miesto na štítku inhalátora vedľa označenia „Zlikvidujte do“. Dátum „Zlikvidujte do“ je 6 týždňov od dátumu prvého otvorenia vaničky. Po tomto dátume sa inhalátor už viac nemá používať. Vanička sa po prvom otvorení môže zlikvidovať.

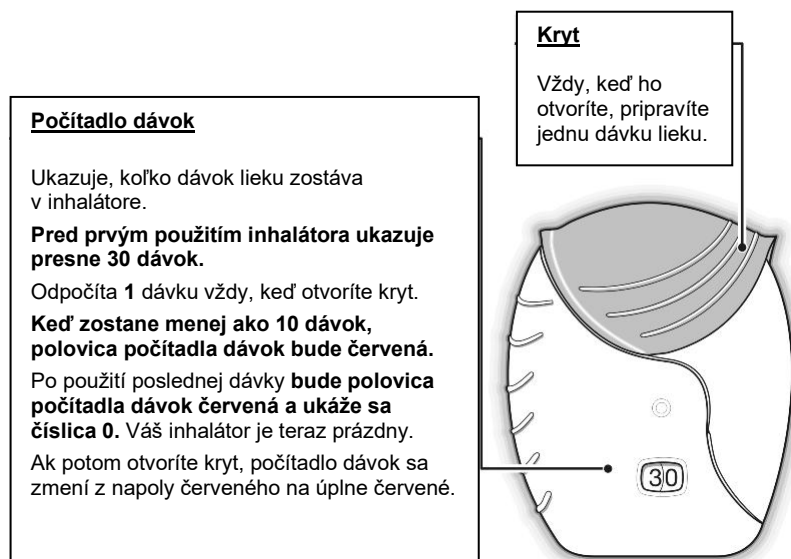
Nižšie uvedené podrobné pokyny na použitie 30-dávkového inhalátora Ellipta (zásoba na 30 dní) platia aj pre 14-dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 14 dní).

Pokyny na použitie

1. Prečítajte si nasledujúce informácie predtým, ako inhalátor začnete používať

Ak sa kryt inhalátora otvorí a zatvorí bez inhalovania lieku, dávka sa vyplytvá. Vyplytvaná dávka sa bezpečne zadrží vo vnútri inhalátora, ale už viac nebude k dispozícii na inhaláciu.

V jednej inhalácii nie je možné náhodne užiť liek navyše alebo dvojnásobnú dávku.

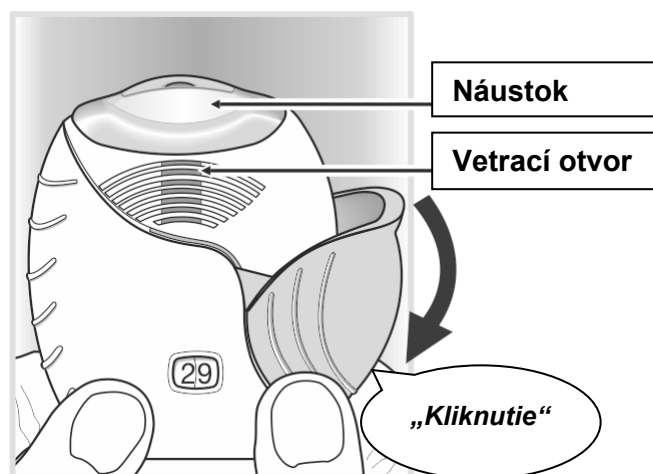


2. Pripravte dávku

Keď budete pripravený inhalovať dávku, otvorte kryt. Inhalátorom sa nemá triasť.

Posúvajte kryt smerom nadol, až kým nie je počuť „kliknutie“. Teraz je liek pripravený na inhaláciu.

Počítadlo dávok to potvrdí odpočítaním 1 dávky. Ak počítadlo dávok neodpočíta dávku, keď je počuť „kliknutie“, inhalátor nevoľní dávku a má sa vziať späť k lekárnikovi a poradiť sa s ním.



3. Ako inhalovať liek

Inhalátor sa má držať mimo úst, vydýchnuť čo najviac, ako je to možné bez námahy, ale nevydychovať do inhalátora.

Náustok sa má vložiť medzi pery a potom ho pevne obomknúť perami. Vetracie otvory nemajú byť počas používania zakryté prstami.

Inhalujte jedným dlhým, plynulým, hlbokým nádychom. Dych sa má zadržať tak dlho, ako je to možné (aspoň 3 - 4 sekundy).

Vyberte si inhalátor z úst.

Pomaly a jemne vydýchnite.



Vaše pery priliehajú k vytvarovanému náustku na inhalovanie.

Nezakrývajte vetracie otvory prstami.

Ani pri správnom použití inhalátora nemusíte pociťovať chuť alebo prítomnosť lieku.

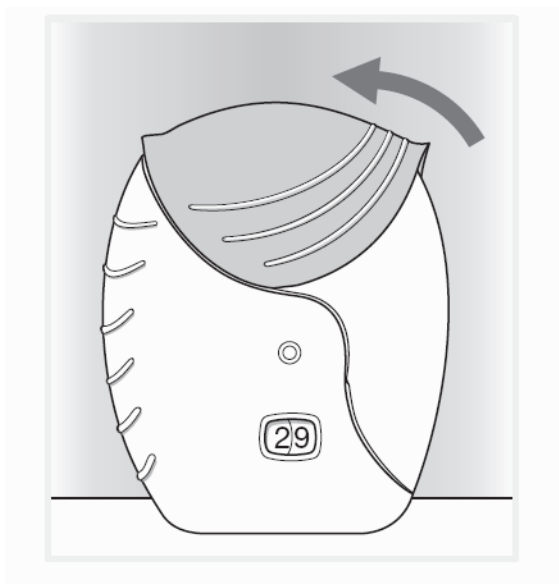
Pred zatvorením krytu sa môže náustok inhalátora očistiť pomocou suchej papierovej vreckovky.

4. Zatvorte inhalátor a vypláchnite si ústa

Posúvajte kryt smerom nahor kým to pôjde, aby ste zakryli náustok.

Po použití inhalátora si ústa vypláchnite vodou a vodu vyplňte.

Zníži sa tým pravdepodobnosť vzniku kandidózy (kvasinkovej infekcie) ústnej dutiny a hrdla ako vedľajších účinkov.



4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zhoršenie ochorenia

Flutikazón-furoát/vilanterol sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy alebo akútnej exacerbácie CHOCHP, ktoré si vyžadujú krátkodobo pôsobiace bronchodilatancium. Zvýšené užívanie krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií na zmiernenie príznakov svedčí o zhoršení kontroly astmy a takýchto pacientov má vyšetriť lekár.

Pacienti s astmou alebo s CHOCHP nesmú ukončiť liečbu flutikazón-furoátom/vilanterolom bez dohľadu lekára, keďže sa im príznaky po jej ukončení môžu vrátiť.

Počas liečby flutikazón-furoátom/vilanterolom sa môžu vyskytnúť nežiaduce udalosti spojené s astmou a exacerbácie astmy. Pacientov treba upozorniť na to, aby pokračovali v liečbe s Revinty Ellipta aj v prípade, ak po jej začatí zostanú príznaky astmy naďalej nekontrolované alebo ak sa zhoršia, ale aby zároveň vyhľadali pomoc lekára.

Paradoxný bronchospazmus

Po podaní dávky môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením piskotov. Tento stav je nutné okamžite liečiť podaním krátkodobo pôsobiaceho inhalačného bronchodilatancia. Používanie Revinty Ellipta treba ihneď ukončiť, pacienta vyšetriť a v prípade potreby treba začať alternatívnu liečbu.

Kardiovaskulárne účinky

Pri užívaní liekov so sympatomimetickým účinkom vrátane Revinty Ellipta sa môžu objaviť kardiovaskulárne účinky, akými sú srdcové arytmie, napr. supraventrikulárna tachykardia a extrasystoly. V placebom kontrolovanej štúdií u osôb so stredne ťažkou CHOCHP a s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárneho ochorenia, sa nezistilo zvýšenie rizika vzniku kardiovaskulárnych príhod u pacientov liečených flutikazón-furoátom/vilanterolom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pozri časť 5.1). Flutikazón-furoát/vilanterol sa však má používať obozretne u pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením alebo s abnormalitami srdcového rytmu, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokaliémiou alebo u pacientov predisponovaných na nízke hladiny draslíka v sére.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má použiť dávka 92/22 mikrogramov a pacientov treba sledovať kvôli systémovým nežiaducim reakciám súvisiacim s kortikosteroidmi (pozri časť 5.2).

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu prejaviť pri akomkoľvek inhalačnom kortikosteroide, hlavne pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, zníženie kostnej denzity, spomalenie rastu u detí a dospievajúcich, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí).

Flutikazón-furoát/vilanterol sa má podávať obozretne pacientom s pľúcnou tuberkulózou alebo pacientom s chronickými alebo neliečenými infekciami.

Poruchy videnia

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odoslaní pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Hyperglykémia

U diabetikov bolo hlásené zvýšenie hladín glukózy v krvi a treba to vziať do úvahy pri predpisovaní tohto lieku pacientom s diabetes mellitus v anamnéze.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Pneumónia u pacientov s astmou

Výskyt pneumónií bol u pacientov s astmou častý pri podávaní vyššej dávky. U astmatikov užívajúcich flutikazón-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramov bol výskyt pneumónií číselne vyšší ako u pacientov užívajúcich flutikazón-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramov alebo placebo (pozri časť 4.8). Identifikované neboli žiadne rizikové faktory.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazón-furoátom/vilanterolom v klinických dávkach sa považujú za nepravdepodobné vzhľadom na nízke plazmatické koncentrácie dosahované po inhalácii dávky.

Interakcie s betablokátormi

Blokátory beta₂-adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok agonistov beta₂-adrenergných receptorov. Súbežnému použitiu neselektívnych aj selektívnych blokátorov beta₂-adrenergných receptorov sa treba vyhnúť, pokiaľ neexistujú závažné dôvody na ich použitie.

Interakcie s inhibítormi CYP3A4

Flutikazón-furoát aj vilanterol sú pri prvom prechode pečeňou rýchlo odstraňované vďaka rozsiahlemu metabolizmu sprostredkovanému pečeňovým enzýmom CYP3A4.

Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir, lieky obsahujúce kobicistat) sa odporúča obozretnosť, keďže môže dôjsť k zvýšeniu systémovej expozície flutikazón-furoátu aj vilanterolu. Je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému podávaniu, pokiaľ prínos neprevažuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, pričom v takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým nežiaducim účinkom kortikosteroidov. U zdravých osôb sa uskutočnila štúdia zameraná na liekové interakcie sprostredkované CYP3A4 s opakovaným podávaním kombinácie flutikazón-furoát/vilanterol (184/22 mikrogramov) a silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu (400 mg). Súbežné podávanie zvýšilo priemernú hodnotu $AUC_{(0-24)}$ flutikazón-furoátu o 36 % a jeho C_{max} o 33 %. Zvýšenie expozície flutikazón-furoátu sa spájalo s 27 % znížením váženej priemernej hladiny kortizolu v sére nameranej počas 0 - 24 hodín. Súbežné podávanie zvýšilo priemernú hodnotu $AUC_{(0-t)}$ vilanterolu o 65 % a jeho C_{max} o 22 %. Zvýšenie expozície vilanterolu nebolo spojené so zvýšením systémových účinkov súvisiacich s beta₂-agonistami na srdcovú frekvenciu, hladinu draslíka v krvi alebo QTcF interval.

Interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu

Flutikazón-furoát aj vilanterol sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp). Klinická farmakologická štúdia so zdravými osobami, ktorým bol súbežne podávaný vilanterol a verapamil, ktorý je silným inhibítormi P-gp a stredne silným inhibítormi CYP3A4, nepreukázala významný vplyv na farmakokinetiku vilanterolu. Klinické farmakologické štúdie so špecifickým inhibítormi P-gp a flutikazón-furoátom sa neuskutočnili.

Lieky so sympatomimetickým účinkom

Súbežné podávanie iných liekov so sympatomimetickým účinkom (v monoterapii alebo ako súčasť kombinovanej liečby) môže potencovať nežiaduce reakcie pri flutikazón-furoáte/vilanterole. Revinty Ellipta sa nemá používať spolu s inými dlhodobo pôsobiacimi agonistami beta₂-adrenergných receptorov ani s inými liekmi obsahujúcimi dlhodobo pôsobiace agonisty beta₂-adrenergných receptorov.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri expozíciách, ktoré nie sú klinicky významné (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití flutikazón-furoátu a vilanterol-trifenatátu u gravidných žien.

O podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu gravidným ženám sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní flutikazón-furoátu alebo vilanterol-trifenatátu a/alebo ich metabolitov do ľudského mlieka. Avšak iné kortikosteroidy a beta₂-agonisty boli v ľudskom mlieku detegované (pozri časť 5.3). Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu flutikazón-furoátom/vilanterolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o fertilitate získané u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv flutikazón-furoátu/vilanterolu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Flutikazón-furoát alebo vilanterol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na určenie frekvencie výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s flutikazón-furoátom/vilanterolom sa použili údaje z rozsiahlych klinických skúšaní zameraných na astmu a CHOCHP. V programe klinického vývoja zameraného na liečbu astmy bolo do integrovaného hodnotenia nežiaducich reakcií zaradených celkovo 7 034 pacientov. V programe klinického vývoja zameraného na liečbu CHOCHP bolo do integrovaného hodnotenia nežiaducich reakcií celkovo zaradených 6 237 osôb.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri podávaní flutikazón-furoátu a vilanterolu boli bolesť hlavy a nazofaryngitída. S výnimkou pneumónie a zlomenín bol bezpečnostný profil u pacientov s astmou a u pacientov s CHOCHP podobný. Počas klinických štúdií sa pneumónia a zlomeniny častejšie pozorovali u pacientov s CHOCHP.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu.

Na klasifikáciu frekvencií sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia (reakcie)	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Pneumónia* Infekcia horných dýchacích ciest Bronchitída Chrípka Kandidóza ústnej dutiny a hrdla	Časté
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivivosti vrátane anafylaxie, angioedému, vyrážky a urtikárie.	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	Menej časté
Psychické poruchy	Úzkosť	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Tremor	Veľmi časté Zriedkavé
Poruchy oka	Rozmazané videnie (pozri časť 4.4)	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Extrasystoly Palpitácie Tachykardia	Menej časté Zriedkavé Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída Orofaryngálna bolesť Sinusitída Faryngitída Rinitída Kašeľ Dysfónia Paradoxný bronchospazmus	Veľmi časté Časté Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia Bolesť chrbta Zlomeniny** Svalové kŕče	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté

*, ** Pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ uvedený nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

* Pneumónia (pozri časť 4.4)

V integrovanej analýze dvoch jednoročných štúdií s identickým dizajnom („replicate studies“) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP (priemerná hodnota FEV₁ po podaní bronchodilatancia rovná 45 % referenčnej hodnoty, 13 % štandardná odchýlka (SD), pri skríningu), ktorí prekonalí exacerbáciu v predchádzajúcom roku (n = 3 255), bol počet prípadov pneumónií na 1 000 pacientorokov 97,9 pri FF/VI 184/22 mikrogramov, 85,7 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 42,3 v skupine s VI 22 mikrogramov. Pri ťažkých pneumóniách sa zodpovedajúci počet prípadov na 1 000 pacientorokov rovnal 33,6; 35,5 a 7,6, v uvedenom poradí, kým pri závažných pneumóniách sa zodpovedajúci počet prípadov na 1 000 pacientorokov rovnal 35,1 pri FF/VI 184/22 mikrogramov, 42,9 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 12,1 pri VI 22 mikrogramov. Napokon, počet smrteľných prípadov pneumónií upravený vzhľadom na expozíciu bol 8,8 pri FF/VI 184/22 mikrogramov v porovnaní s 1,5 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 0 pri VI 22 mikrogramov.

V placebom kontrolovanej štúdií (SUMMIT) u osôb so stredne ťažkou CHOCHP (priemerná hodnota FEV₁ po podaní bronchodilatancia rovná 60 % referenčnej hodnoty, 6 % SD, pri skríningu) a s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárneho ochorenia, bol výskyt pneumónií pri FF/VI, FF, VI a placebe v uvedenom poradí takýto: pneumónie ako nežiaduce udalosti (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); pneumónie ako závažné nežiaduce udalosti (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); pneumónie považované za príčiny úmrtí počas liečby (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); výskyt upravený vzhľadom na dĺžku expozície (na 1 000 pacientorokov liečby) bol takýto: pneumónie ako nežiaduce udalosti (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); pneumónie ako závažné nežiaduce udalosti (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); pneumónie považované za príčiny úmrtí počas liečby (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

V integrovanej analýze 11 štúdií s astmatikmi (7 034 pacientov) bol výskyt pneumónií na 1 000 pacientorokov 18,4 pri FF/VI 184/22 mikrogramov v porovnaní s 9,6 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 8,0 v skupine s placebom.

** Zlomeniny

V dvoch 12-mesačných štúdiách s identickým dizajnom („replicate studies“) u celkovo 3 255 pacientov s CHOCHP bol výskyt zlomenín kostí celkovo nízky vo všetkých liečených skupinách, s vyšším výskytom vo všetkých skupinách s Revinty Eliipta (2 %) v porovnaní so skupinou s vilanterolom v dávke 22 mikrogramov (< 1%). Hoci v skupinách s Revinty Eliipta bolo viac zlomenín v porovnaní so skupinou s vilanterolom v dávke 22 mikrogramov, zlomeniny typicky súvisiace s použitím kortikosteroidov (napr. kompresívne zlomeniny stavcov chrbtice/zlomeniny torakolumbálnych stavcov, zlomeniny bedra a acetabula) sa vyskytli u < 1 % pacientov v skupinách liečených s Revinty Eliipta a v skupine liečenej vilanterolom.

V štúdií SUMMIT bol výskyt všetkých prípadov zlomenín pri FF/VI, FF, VI a placebe 2 % v každej skupine; výskyt zlomenín typicky súvisiacich s použitím ICS bol nižší ako 1 % v každej skupine. Výskyt všetkých prípadov zlomenín upravený vzhľadom na dĺžku expozície (na 1 000 pacientorokov liečby) bol 13,6; 12,8; 13,2; 11,5 v uvedenom poradí; výskyt zlomenín typicky súvisiacich s použitím ICS bol 3,4; 3,9; 2,4; 2,1 v uvedenom poradí.

V integrovanej analýze 11 štúdií zameraných na astmu (7 034 pacientov) bol výskyt zlomenín < 1 % a zvyčajne súviseli s úrazom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Predávkovanie flutikazón-furoátom/vilanterolom môže vyvolať prejavy a príznaky spôsobené účinkom jednotlivých zložiek vrátane tých, ktoré sú pozorované pri predávkovaní inými beta₂-agonistami a zhodujú sa so známymi skupinovými účinkami inhalačných kortikosteroidov (pozri časť 4.4).

Liečba

Špecifická liečba predávkovania flutikazón-furoátom/vilanterolom nie je k dispozícii. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu s náležitým sledovaním.

O kardioselektívnej betablokáde sa má uvažovať len v prípade závažných prejavov spôsobených predávkovaním vilanterolom, ktoré sú klinicky významné a neodpovedajú na podporné opatrenia. Kardioselektívne betablokátoxy sa majú použiť obozretne u pacientov s bronchospazmom v anamnéze.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi okrem anticholínergík, ATC kód: R03AK10.

Mechanizmus účinku

Flutikazón-furoát a vilanterol sú zástupcami dvoch liekových skupín (syntetický kortikosteroid a selektívny, dlhodobo pôsobiaci agonista beta₂-receptorov).

Farmakodynamické účinky

Flutikazón-furoát

Flutikazón-furoát je syntetický trifluórovaný kortikosteroid so silným protizápalovým účinkom. Presný mechanizmus, prostredníctvom ktorého flutikazón-furoát ovplyvňuje príznaky astmy a CHOCHP, nie je známy. Preukázalo sa, že kortikosteroidy majú širokú škálu účinkov na viaceré typy buniek (napr. eozinofily, makrofágy, lymfocyty) a na mediátory (napr. cytokíny a chemokíny, ktoré sa zúčastňujú na zápale).

Vilanterol-trifenatát

Vilanterol-trifenatát je selektívny, dlhodobo pôsobiaci agonista beta₂-adrenergických receptorov (*long-acting, beta₂-adrenergic agonist, LABA*).

Farmakologické účinky liečiv patriacich medzi agonistov beta₂-adrenergických receptorov, vrátane vilanterol-trifenatátu, možno aspoň sčasti pripísať stimulácii vnútrobunkovej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý katalyzuje premenu adenzíntrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5'-adenozínmonofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP spôsobujú uvoľnenie hladkého svalstva priedušiek a inhibujú uvoľňovanie mediátorov okamžitej precitlivenosti z buniek, najmä z mastocytov.

Medzi kortikosteroidmi a LABA dochádza k molekulárnym interakciám, pomocou ktorých steroidy aktivujú gén pre beta₂-adrenergické receptory, zvyšujú počet a citlivosť receptorov a LABA pripravujú glukokortikoidové receptory na aktiváciu závislú od steroidov a zvyšujú translokáciu do bunkového jadra. Tieto synergické interakcie sa odzrkadľujú vo zvýšenom protizápalovom účinku, ktorý sa preukázal *in vitro* a *in vivo* v rôznych zápalových bunkách, ktoré sa podieľajú na patofyziológii astmy aj CHOCHP. V mononukleárných bunkách periférnej krvi od osôb s CHOCHP sa pozoroval väčší protizápalový účinok v prítomnosti kombinácie flutikazón-furoát/vilanterol v porovnaní so samotným flutikazón-furoátom, a to pri koncentráciách dosiahnutých pri podávaní klinických dávok. Zosilnený protizápalový účinok pridaním LABA zložky bol podobný účinku dosiahnutému pri iných kombináciách ICS/LABA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Astma

Tri randomizované, dvojito zaslepené štúdie fázy III (HZA106827, HZA106829 and HZA106837) s rôznou dĺžkou trvania hodnotili bezpečnosť a účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu u dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistujúcou astmou. Všetky osoby užívali ICS (inhalačný kortikosteroid) s LABA, alebo bez LABA, aspoň 12 týždňov pred 1. návštevou. V štúdiu HZA106837 prekonal všetci pacienti aspoň jednu exacerbáciu, ktorá si vyžadovala liečbu perorálnymi kortikosteroidmi, v roku predchádzajúcom 1. návšteve. Štúdia HZA106827 trvala 12 týždňov a hodnotila účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov [n = 201] a FF 92 mikrogramov [n = 205]) v porovnaní s placebom [n = 203], všetky lieky boli podávané jedenkrát denne. Štúdia HZA106829 trvala 24 týždňov a hodnotila účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu 184/22 mikrogramov [n = 197] a FF 184 mikrogramov [n = 194]), oba lieky boli podávané jedenkrát denne, v porovnaní s FP 500 mikrogramov dvakrát denne [n = 195].

V štúdiách HZA106827/HZA106829 boli kombinovanými primárnymi cieľmi účinnosti zmena trough FEV₁ (minimálna hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia a pred podaním dávky) na kontrolnej návšteve na konci obdobia liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou u všetkých osôb a vážený priemer opakovane meranej hodnoty FEV₁ počas 0 - 24 hodín po podaní dávky vypočítaný v podskupine osôb na konci obdobia liečby. Sekundárnym cieľom, na hodnotenie ktorého mala štúdia dostatočnú štatistickú silu, bola zmena v percentuálnom počte dní bez potreby záchranného lieku počas liečby v porovnaní s východiskovým stavom. Výsledky primárnych a kľúčových sekundárnych cieľov v týchto štúdiách sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Výsledky primárnych a kľúčových sekundárnych cieľov v štúdiách HZA106827 a HZA106829

Číslo štúdie	HZA106829		HZA106827	
	Liečebná dávka FF/VI*(mikrogramy)	FF/VI 184/22 jedenkrát denne vs. FF 184 jedenkrát denne	FF/VI 184/22 jedenkrát denne vs. FP 500 dvakrát denne	FF/VI 92/22 jedenkrát denne vs. FF 92 jedenkrát denne
Zmena trough FEV₁ určeného na základe posledného preneseného pozorovania (<i>Last Observation Carried Forward, LOCF</i>) v porovnaní s východiskovou hodnotou				
Rozdiel medzi liečbami	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
p-hodnota	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95 % IS)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Vážený priemer opakovane meranej hodnoty FEV₁ počas 0 - 24 hodín po podaní dávky				
Rozdiel medzi liečbami	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
p-hodnota	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95 % IS)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Zmena v percentuálnom počte dní bez potreby záchranného lieku v porovnaní s východiskovým stavom				
Rozdiel medzi liečbami	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
p-hodnota	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Zmena v percentuálnom počte dní bez príznakov v porovnaní s východiskovým stavom				
Rozdiel medzi liečbami	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
p-hodnota	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Zmena v dopoludňajšej hodnote maximálneho výdychového prietoku (PEF) v porovnaní s východiskovou hodnotou				
Rozdiel medzi liečbami	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
p-hodnota	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
Zmena v popoludňajšej hodnote maximálneho výdychového prietoku (PEF) v porovnaní s východiskovou hodnotou				
Rozdiel medzi liečbami	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
p-hodnota	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = flutikazón-furoát/vilanterol

Štúdiá HZA106837 mala rôznu dĺžku trvania (od minimálne 24 týždňov po maximálne 76 týždňov, pričom väčšina pacientov bola liečená aspoň 52 týždňov). V štúdií HZA106837 bola pacientom náhodne pridelená buď liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov [n = 1 009], alebo liečba FF 92 mikrogramov [n = 1 010], oba lieky boli podávané jedenkrát denne. V štúdií HZA106837 bol primárnym cieľom čas do objavenia sa prvej závažnej exacerbácie astmy. Závažná exacerbácia astmy bola definovaná ako zhoršenie astmy vyžadujúce si užívanie systémových kortikosteroidov počas aspoň 3 dní alebo hospitalizácia pacienta v nemocnici alebo návšteva lekárskej pohotovosti kvôli astme, ktorá si vyžadovala liečbu systémovými kortikosteroidmi. Upravená priemerná zmena trough FEV₁ v porovnaní s východiskovou hodnotou sa taktiež hodnotila ako sekundárny cieľ.

V štúdiu HZA106837 sa riziko výskytu závažnej exacerbácie astmy u pacientov liečených flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov znížilo o 20 % v porovnaní s pacientmi liečenými samotným FF 92 mikrogramov (hazard ratio 0,795, $p = 0,036$, 95 % IS: 0,642; 0,985). Výskyt závažných exacerbácií astmy na pacientoroky bol 0,19 v skupine s FF 92 mikrogramov (približne 1 prípad na každých 5 rokov) a 0,14 v skupine s flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov (približne 1 prípad na každých 7 rokov). Pomer výskytu exacerbácií pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s liečbou FF 92 mikrogramov bol 0,755 (95 % IS: 0,603; 0,945). To predstavuje 25 % zníženie výskytu závažných exacerbácií astmy u osôb liečených flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s osobami liečenými FF 92 mikrogramov ($p = 0,014$). Dvadsaťštyrihodinový bronchodilatačný účinok flutikazón-furoátu/vilanterolu sa zachoval počas celého jednoročného obdobia liečby bez toho, že by sa preukázala strata účinnosti (bez výskytu tachyfyaxie). Pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov sa zhodne preukázalo zlepšenie trough FEV₁ o 83 ml až 95 ml v 12., 36. a 52. týždni a pri poslednom zaznamenanom meraní (*Endpoint*) na konci liečby v porovnaní s liečbou FF 92 mikrogramov ($p < 0,001$, 95 % IS: 52, 126 ml pri poslednom zaznamenanom meraní (*Endpoint*)). Na konci liečby 44 % pacientov v skupine s flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov dosiahlo dobrú kontrolu ochorenia (skóre dotazníka na hodnotenie kontroly astmy - ACQ7 $\leq 0,75$) v porovnaní s 36 % osôb v skupine s FF 92 mikrogramov ($p < 0,001$, 95 % IS: 1,23; 1,82).

Štúdie zamerané na porovnanie s kombináciou salmeterol/flutikazón-propionát

V 24-týždňovej štúdiu (HZA113091) s dospelými a dospelievajúcimi pacientmi s nekontrolovanou perzistujúcou astmou sa tak pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov podávaným jedenkrát denne večer, ako aj pri liečbe kombináciou salmeterol/FP 50/250 mikrogramov podávanou dvakrát denne preukázalo zlepšenie pľúcnych funkcií v porovnaní s východiskovým stavom. Upravené priemerné zvýšenie váženého priemeru hodnoty FEV₁ meranej počas 0 - 24 hodín, ku ktorému došlo počas liečby, v porovnaní s východiskovou hodnotou, o 341 ml (pri liečbe kombináciou flutikazón-furoát/vilanterol) a o 377 ml (pri liečbe kombináciou salmeterol/FP) svedčilo o celkovom zlepšení pľúcnych funkcií počas 24 hodín pri oboch liečbach. Upravený priemerný rozdiel medzi liečbami rovnajúci sa 37 ml medzi skupinami nebol štatisticky významný ($p = 0,162$). Pokiaľ ide o trough FEV₁, osoby v skupine s flutikazón-furoátom/vilanterolom dosiahli priemernú zmenu vypočítanú s použitím metódy najmenších štvorcov (*least squares*, LS) rovnajúcu sa 281 ml v porovnaní s východiskovou hodnotou a osoby v skupine so salmeterolom/FP dosiahli zmenu rovnajúcu sa 300 ml; (rozdiel v upravenom priemere rovnajúci sa 19 ml (95 % IS: -0,073; 0,034) nebol štatisticky významný ($p = 0,485$)).

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená, 24-týždňová štúdia s paralelným usporiadaním skupín (201378) s cieľom preukázať noninferioritu (pomocou hraničnej hodnoty -100 ml pre trough FEV₁) flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov jedenkrát denne v porovnaní so salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne u dospelých a dospelievajúcich, ktorých astma bola optimálne kontrolovaná po 4 týždňoch otvorenej liečby salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne (N = 1 504). U osôb randomizovaných na podávanie FF/VI jedenkrát denne sa udržali hodnoty pľúcnych funkcií porovnateľné s hodnotami zistenými u pacientov randomizovaných na podávanie salmeterolu/FP dvakrát denne [rozdiel v trough FEV₁ +19 ml (95 % IS: -11, 49)].

Neuskutočnili sa žiadne porovnávacie štúdie s kombináciou salmeterol/FP alebo s inými kombináciami ICS/LABA, ktoré by náležite porovnali vplyv na exacerbácie astmy.

Flutikazón-furoát v monoterapii

Dvadsaťštyritýždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia (FFA112059) hodnotila bezpečnosť a účinnosť FF 92 mikrogramov jedenkrát denne [n = 114] a FP 250 mikrogramov dvakrát denne [n = 114] v porovnaní s placebo [n = 115] u dospelých a dospelievajúcich pacientov s perzistujúcou astmou. Všetky osoby museli užívať stabilnú dávku ICS aspoň 4 týždne pred 1. návštevou (skriningovou návštevou) a použitie LABA nebolo povolené počas 4 týždňov od 1. návštevy. Primárnym cieľom účinnosti bola zmena trough FEV₁ (pred podaním

bronchodilatancia a pred podaním dávky) na kontrolnej návšteve na konci obdobia liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou. Sekundárnym cieľom, na hodnotenie ktorého mala štúdia dostatočnú štatistickú silu, bola zmena v percentuálnom počte dní bez potreby záchranného lieku počas 24-týždňového obdobia liečby v porovnaní s východiskovým stavom. V 24. týždni sa trough FEV₁ pri podávaní FF zvýšil o 146 ml (95 % IS: 36, 257 ml, p = 0,009) a pri podávaní FP sa zvýšil o 145 ml (95 % IS: 33, 257 ml, p = 0,011) v porovnaní s placebom. Percentuálny počet dní bez potreby záchranného lieku sa pri podávaní FF zvýšil o 14,8 % (95 % IS: 6,9; 22,7, p < 0,001) a pri podávaní FP sa zvýšil o 17,9 % (95 % IS: 10,0; 25,7, p < 0,001) v porovnaní s placebom.

Štúdia využívajúca provokáciu alergénom

Bronchoprotektívny účinok flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov na včasnú a neskorú astmatickú odpoveď na inhalačný alergén sa hodnotil v placebom kontrolovanej štúdii s pacientmi s ľahkou astmou, so štyrmi spôsobmi skríženia liečby (*four-way crossover*) a s opakovaným podávaním lieku (HZA113126). Pacientom bola náhodne pridelená liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov, FF 92 mikrogramov, vilanterolom 22 mikrogramov alebo placebom, všetky lieky boli podávané jedenkrát denne počas 21 dní, po ktorej nasledovala provokácia alergénom 1 hodinu po poslednej dávke. Alergénom boli roztoče bytového prachu, mačacie lupiny alebo brezový peľ; výber bol založený na individuálnych skriningových testoch. Opakované merania hodnoty FEV₁ sa porovnali s hodnotami pred provokáciou alergénom po inhalácii fyziologického roztoku (východiskové hodnoty). Celkovo možno konštatovať, že najväčší účinok na včasnú astmatickú odpoveď sa pozoroval pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s liečbou samotným FF 92 mikrogramov alebo samotným vilanterolom 22 mikrogramov. Tak liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov, ako aj liečba FF 92 mikrogramov prakticky odstránila neskorú astmatickú odpoveď v porovnaní s liečbou samotným vilanterolom. Liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov poskytla významne väčšiu ochranu pred hyperreaktivitou priedušiek vyvolanou alergénom v porovnaní s FF a vilanterolom podávanými v monoterapii, čo sa hodnotilo na 22. deň prostredníctvom provokácie metacholínom.

Štúdia skúmajúca bronchoprotektívny účinok a účinok na os HPA

Bronchoprotektívny účinok a účinok na os hypotalamus-hypofýza-nadobličky (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) pri FF v porovnaní s FP alebo budezonidom (BUD) sa hodnotili v placebom kontrolovanej štúdii so skríženým dizajnom (*crossover*) a s opakovaným podávaním zvyšujúcej sa dávky (štúdia 203162) u 54 dospelých s astmou, charakterizovanou hyperreaktivitou dýchacích ciest a hodnotou FEV₁ ≥ 65 % referenčnej hodnoty. Pacienti boli randomizovaní na jedno alebo dve obdobia liečby, ktoré pozostávali z piatich fáz eskalácie dávky v 7-dňových intervaloch, a to FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramov/deň), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 mikrogramov/deň), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 mikrogramov/deň) alebo placeba. Po každej fáze eskalácie dávky sa hodnotil bronchoprotektívny účinok prostredníctvom hyperreaktivity dýchacích ciest po provokácii adenozin-5'-monofosfátom (AMP) (provokačná koncentrácia spôsobujúca ≥ 20 % pokles hodnoty FEV₁ [AMP PC20]) a vážená priemerná hladina kortizolu v plazme nameraná počas 24 hodín.

Napriec terapeutickými rozmedziami dávok schválenými na liečbu astmy boli hodnoty AMP PC20 (mg/ml) a supresie tvorby kortizolu (%) v uvedenom poradí: 81 až 116 mg/ml a 7 % až 14 % pri FF (100 až 200 mikrogramov/deň), 20 až 76 mg/ml a 7 % až 50 % pri FP (200 až 2 000 mikrogramov/deň) a 24 až 54 mg/ml a 13 % až 44 % pri BUD (400 až 1 600 mikrogramov/deň).

Chronická obštrukčná choroba pľúc

Program klinického vývoja zameraný na liečbu CHOCHP zahŕňal 12-týždňovú (HZA113107), dve 6-mesačné (HZA112206, HZA112207), dve jednoročné (HZA102970, HZA102871) a jednu > 1-ročnú štúdiu (SUMMIT). Boli to randomizované kontrolné štúdie s pacientmi s klinickou diagnózou

CHOCHP. Tieto štúdie zahŕňali hodnotenia pľúcnych funkcií, dyspnoe a stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií.

Šest' mesačné štúdie

Štúdie HZC112206 a HZC112207 boli 24-týždňové randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie s paralelným usporiadaním skupín, porovnávajúce účinok kombinácie so samostatne podávaným vilanterolom a FF a s placebo. Štúdia HZC112206 hodnotila účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu 46/22 mikrogramov [n = 206] a flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov [n = 206] v porovnaní s FF 92 mikrogramov [n = 206], vilanterolom 22 mikrogramov [n = 205] a s placebo [n = 207], všetky lieky boli podávané jedenkrát denne. Štúdia HZC112207 hodnotila účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov [n = 204] a flutikazón-furoátu/vilanterolu 184/22 mikrogramov [n = 205] v porovnaní s FF 92 mikrogramov [n = 204], FF 184 mikrogramov [n = 203] a s vilanterolom 22 mikrogramov [n = 203] a s placebo [n = 205], všetky lieky boli podávané jedenkrát denne.

Všetci pacienti museli mať anamnézu fajčenia aspoň 10 balíčkorokov; pomer FEV₁/FVC po podaní salbutamolu menší alebo rovný 0,70; hodnotu FEV₁ po podaní salbutamolu menšiu alebo rovnú 70 % referenčnej hodnoty a modifikované skóre dyspnoe podľa Rady pre lekárske výskum (*Modified Medical Research Council*, mMRC) ≥ 2 (stupnica 0 - 4) pri skríningu. V štúdiu HZC112206 bola pri skríningu priemerná hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia 42,6 % referenčnej hodnoty a priemerná reverzibilita bola 15,9 % a v štúdiu HZC112207 bola pri skríningu priemerná hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia 43,6 % hodnoty a priemerná reverzibilita bola 12,0 %. Kombinovanými primárnymi cieľmi v oboch štúdiách boli vážený priemer hodnoty FEV₁ od nuly po 4 hodiny po podaní dávky na 168. deň a zmena trough FEV₁ pred podaním dávky na 169. deň v porovnaní s východiskovou hodnotou.

V integrovanej analýze oboch štúdií sa pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov preukázalo klinicky významné zlepšenie pľúcnych funkcií. Na 169. deň sa upravená priemerná hodnota trough FEV₁ pri podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov zvýšila o 129 ml (95 % IS: 91, 167 ml, p < 0,001) a pri podávaní vilanterolu sa zvýšila o 83 ml (95 % IS: 46, 121 ml, p < 0,001) v porovnaní s placebo. Trough FEV₁ sa pri podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov zvýšil o 46 ml v porovnaní s vilanterolom (95 % IS: 8, 83 ml, p = 0,017). Na 168. deň sa upravený priemerný vážený priemer hodnoty FEV₁ počas 0 - 4 hodín pri podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov zvýšil o 193 ml (95 % IS: 156, 230 ml, p < 0,001) a pri podávaní vilanterolu sa zvýšil o 145 ml (95 % IS: 108, 181 ml, p < 0,001) v porovnaní s placebo. Upravený priemerný vážený priemer hodnoty FEV₁ počas 0 - 4 hodín sa pri podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov zvýšil o 148 ml v porovnaní so samotným FF (95 % IS: 112, 184 ml, p < 0,001).

12-mesačné štúdie

Štúdie HZC102970 a HZC102871 boli 52-týždňové randomizované, dvojito zaslepené štúdie s paralelným usporiadaním skupín porovnávajúce flutikazón-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramov, flutikazón-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramov, flutikazón-furoát/vilanterol 46/22 mikrogramov a vilanterol 22 mikrogramov, všetky lieky boli podávané jedenkrát denne. Sledoval sa vplyv na ročný výskyt stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií u osôb s CHOCHP s anamnézou fajčenia aspoň 10 balíčkorokov a s pomerom FEV₁/FVC po podaní salbutamolu menším alebo rovným 0,70 a s hodnotou FEV₁ po podaní salbutamolu menšou alebo rovnou 70 % referenčnej hodnoty a ktoré mali v anamnéze zdokumentovaný výskyt ≥ 1 exacerbácie CHOCHP, ktorá si vyžadovala antibiotiká a/alebo perorálne kortikosteroidy alebo hospitalizáciu v priebehu 12 mesiacov pred 1. návštevou. Primárnym cieľom bol ročný výskyt stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií. Stredne ťažké/ťažké exacerbácie boli definované ako zhoršujúce sa príznaky, ktoré si vyžadovali liečbu perorálnymi kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami alebo hospitalizáciu pacienta v nemocnici. Obe štúdie mali 4-týždňovú úvodnú fázu, v rámci ktorej dostávali všetky osoby otvorenú liečbu salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne s cieľom štandardizovať farmakoterapiu CHOCHP a stabilizovať ochorenie pred náhodným pridelením zaslepenej liečby skúšaným liekom trvajúcej 52 týždňov.

Pred začiatkom úvodnej fázy osoby prestali užívať predchádzajúce lieky na CHOCHP okrem krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií. Počas obdobia liečby nebolo povolené súbežné užívanie inhalačných dlhodobopôsobiacich bronchodilatancií (beta₂-agonistov a anticholínergík), liekov obsahujúcich kombináciu ipratrópium/salbutamol, perorálnych beta₂-agonistov a liekov s obsahom teofylínu. Povolené boli perorálne kortikosteroidy a antibiotiká na akútnu liečbu exacerbácií CHOCHP, ktoré sa užívali podľa špecifických pokynov. Osoby užívali salbutamol podľa potreby počas celého trvania štúdií.

Výsledky oboch štúdií ukázali, že liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov jedenkrát denne viedla k nižšiemu ročnému výskytu stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií CHOCHP v porovnaní s vilanterolom (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Analýza výskytu exacerbácií po 12 mesiacoch liečby

Cieľ	HZC102970		HZC102871		Integrované výsledky HZC102970 a HZC102871	
	Vilanterol (n=409)	Flutikazón-furoát/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	Flutikazón-furoát/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	Flutikazón-furoát/vilanterol 92/22 (n=806)
Stredne ťažké a ťažké exacerbácie						
Upravený priemerný ročný výskyt	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Výskyt v porovnaní s VI		0,79 (0,64; 0,97)		0,66 (0,54; 0,81)		0,73 (0,63; 0,84)
95 % IS						
p-hodnota		0,024		<0,001		<0,001
% zníženie (95 % IS)		21 (3, 36)		34 (19,46)		27 (16, 37)
Absolútny rozdiel v počte exacerbácií na rok v porovnaní s VI (95 % IS)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Čas do objavenia sa prvej exacerbácie: Hazard ratio (95 % IS)		0,80 (0,66; 0,99)		0,72 (0,59; 0,89)		0,76 (0,66; 0,88)
% zníženie rizika		20		28		24
p-hodnota		0,036		0,002		p<0,001

V integrovanej analýze štúdií HZC102970 a HZC102871 sa v 52. týždni pozorovalo zlepšenie upravenej priemernej hodnoty trough FEV₁ (o 42 ml, 95 % IS: 19, 64 ml, p < 0,001) pri porovnaní liečby flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov a liečby vilanterolom v dávke 22 mikrogramov. Dvadsaťštyrihodinový bronchodilatačný účinok flutikazón-furoátu/vilanterolu sa zachoval od podania prvej dávky po celé jednoročné obdobie liečby bez toho, že by sa preukázala strata účinnosti (bez výskytu taxyfylaxie).

Pri kombinovanom posudzovaní týchto dvoch štúdií malo celkovo 2 009 (62 %) pacientov kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze/kardiovaskulárne rizikové faktory pri skríningu. Výskyt kardiovaskulárnych ochorení v anamnéze/kardiovaskulárnych rizikových faktorov bol medzi liečebnými skupinami podobný, pričom pacienti najčastejšie trpeli hypertenziou (46 %), po nej nasledovala hypercholesterolémia (29 %) a diabetes mellitus (12 %). V tejto podskupine pacientov sa v porovnaní s celkovou populáciou pozorovali podobné vplyv na zníženie výskytu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami v anamnéze/kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi viedla liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov k významne nižšiemu ročnému výskytu stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií CHOCHP v porovnaní s vilanterolom (upravený priemerný ročný výskyt 0,83 a 1,18, v uvedenom poradí, 30 % zníženie výskytu (95 % IS: 16,42 %, $p < 0,001$)). V tejto podskupine sa v 52. týždni pozorovalo aj zlepšenie upravenej priemernej hodnoty trough FEV₁ (44 ml, 95 % IS: 15,73 ml, ($p = 0,003$)) pri porovnaní liečby flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov s liečbou vilanterolom v dávke 22 mikrogramov.

Štúdia trvajúca > 1 rok

SUMMIT bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca vplyv flutikazón-furoátu/vilanterolu 99/22 mikrogramov na prežívanie v porovnaní s placebom u 16 485 osôb. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola úmrtnosť z akýchkoľvek príčin a sekundárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych príhod vyskytujúcich sa počas liečby (smrť z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, nestabilná angína pectoris alebo tranzitórny ischemický atak).

Pred randomizáciou sa od osôb vyžadovalo, aby prestali užívať predchádzajúce lieky na CHOCHP, ktoré zahŕňali dlhodobu pôsobiace bronchodilatanciá v kombinácii s inhalačnými kortikosteroidmi (28 %), dlhodobu pôsobiace bronchodilatanciá v monoterapii (11 %) a inhalačné kortikosteroidy v monoterapii (4 %). Osoby boli následne randomizované na podávanie flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov, flutikazón-furoátu 92 mikrogramov, vilanterolu 22 mikrogramov alebo placebo a boli liečené v priemere 1,7 roka (SD = 0,9 roka).

Osoby mali stredne ťažkú CHOCHP (priemerná hodnota FEV₁ po podaní bronchodilatancia rovná 60 % referenčnej hodnoty [SD = 6 %] pri skríningu) a kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze alebo zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia. V priebehu 12 mesiacov pred štúdiou sa u 61 % osôb nevyskytla žiadna exacerbácia CHOCHP a u 39 % osôb sa vyskytla ≥ 1 stredne ťažká/ťažká exacerbácia CHOCHP.

Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin bola: flutikazón-furoát/vilanterol, 6,0 %; placebo, 6,7 %; flutikazón-furoát, 6,1 %; vilanterol, 6,4 %. Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin upravená vzhľadom na expozíciu na 100 pacientorokov (%/rok) bola: flutikazón-furoát/vilanterol, 3,1 %/rok; placebo, 3,5 %/rok; flutikazón-furoát, 3,2 %/rok; a vilanterol, 3,4 %/rok. Riziko úmrtia pri flutikazón-furoáte/vilanterole v porovnaní s placebom (HR 0,88; 95 % IS: 0,74 až 1,04; $p = 0,137$), s flutikazón-furoátom (HR 0,96; 95 % IS: 0,81 až 1,15; $p = 0,681$) alebo s vilanterolom (HR 0,91; 95 % IS: 0,77 až 1,09; $p = 0,299$) sa významne nelíšilo.

Riziko vzniku niektorej z definovaných kardiovaskulárnych príhod pri flutikazón-furoáte/vilanterole v porovnaní s placebom (HR 0,93; 95 % IS: 0,75 až 1,14), s flutikazón-furoátom (HR 1,03; 95 % IS: 0,83 až 1,28) alebo s vilanterolom (HR 0,94; 95 % IS: 0,76 až 1,16) sa významne nelíšilo.

Štúdie zamerané na porovnanie s kombináciou salmeterol/flutikazón-propionát

V 12-týždňovej štúdií (HZA113107) s pacientmi s CHOCHP sa pri liečbe kombináciou flutikazón-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramov podávanou jedenkrát denne ráno, ako aj pri liečbe kombináciou salmeterol/FP 50/500 mikrogramov podávanou dvakrát denne preukázalo zlepšenie pľúcnych funkcií v porovnaní s východiskovým stavom. Upravené priemerné zvýšenie váženého priemeru hodnoty FEV₁ meranej počas 0 - 24 hodín, ku ktorému došlo počas liečby, v porovnaní s východiskovou hodnotou, o 130 ml (pri liečbe kombináciou flutikazón-furoát/vilanterol) a o 108 ml (pri liečbe kombináciou salmeterol/FP) svedčilo o celkovom zlepšení pľúcnych funkcií počas 24 hodín pri oboch liečbach. Upravený priemerný rozdiel rovnajúci sa 22 ml (95 % IS: -18, 63 ml) medzi skupinami nebol štatisticky významný (p = 0,282). Upravená priemerná zmena trough FEV₁ na 85. deň v porovnaní s východiskovou hodnotou bola 111 ml v skupine s flutikazón-furoátom/vilanterolom a 88 ml v skupine so salmeterolom/FP; rozdiel medzi liečebnými skupinami rovnajúci sa 23 ml (95 % IS: -20, 66) nebol klinicky či štatisticky významný (p = 0,294). Neuskutočnili sa žiadne porovnávacie štúdie s kombináciou salmeterol/FP alebo s inými bežne podávanými bronchodilatanciami, ktoré by náležite porovnali vplyv na exacerbácie CHOCHP.

Pediatrická populácia

Astma

Účinnosť a bezpečnosť flutikazón-furoátu (FF)/vilanterolu (VI) podávaných jedenkrát denne v porovnaní s FF podávaným jedenkrát denne na liečbu astmy u pediatrických pacientov vo veku 5 - 11 rokov bola hodnotená v randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní počas 24 týždňov a 1-týždňového obdobia sledovania (HZA107116), ktoré zahŕňalo 673 pacientov s nekontrolovanou astmou na inhalačných kortikosteroidoch.

Všetky osoby dostávali pravidelnú liečbu astmy [inhalátor s krátkodobou pôsobiacimi beta-agonistami alebo krátkodobou pôsobiacimi muskarínovými antagonistami a inhalačné kortikosteroidy (ICS)] najmenej 4 týždne pred 1. vyšetrením. Pacienti boli symptomatickí (t. j. naďalej nekontrolovaní) počas danej liečby astmy.

Osoby boli liečené flutikazón-furoátom/vilanterolom 46/22 mikrogramov (337 pacientov) alebo flutikazón-furoátom 46 mikrogramov (336 pacientov). U dvoch pacientov, po jednom v každom ramene, nebolo možné stanoviť účinnosť.

Primárny cieľový ukazovateľ bol zmena oproti východiskovej hodnote, spriemerovaná od 1. do 12. týždňa liečebného obdobia, v rannom maximálnom výdychovom prietoku (morning peak expiratory flow, PEF) pred dávkou (t. j. minimálna hodnota), zaznamenávanom denne prostredníctvom pacientovho elektronického denníka (rozdiel medzi kombináciou FF/VI a FF). Zmena oproti východiskovej hodnote v percente 24-hodinových periód bez záchranného lieku počas 1. až 12. týždňa liečebného obdobia bola pridružený sekundárny cieľový ukazovateľ pre populáciu vo veku 5 - 11 rokov. Medzi FF/IV 46/22 mikrogramov a FF 46 mikrogramov neboli žiadne rozdiely v účinnosti (tabuľka 3). Počas tejto štúdie neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy.

Tabuľka 3: Výsledky primárneho a pridruženého sekundárneho cieľového ukazovateľa v HZA107116

1. až 12. týždeň	Flutikazón-furoát/vilanterol* n=336	Flutikazón-furoát* n=335
Primárny cieľový ukazovateľ		
Zmena oproti východiskovej hodnote v rannom PEF (l/min)		
LS priemerná zmena (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Rozdiel medzi liečbami (FF/VI vs FF) (95 % IS), p-hodnota	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Pridružený sekundárny cieľový ukazovateľ		
Zmena oproti východiskovej hodnote v percente 24-hodinových období bez záchranného lieku		
LS priemerná zmena (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Rozdiel medzi liečbami (FF/VI vs FF) (95 % IS), p-hodnota	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Pacienti dostávali FF/VI 46/22 mikrogramov JD vs FF 46 mikrogramov JD
 JD = jedenkrát denne, LS = metóda najmenších štvorcov (least squares), SE = štandardná chyba (standard error), IS = interval spoľahlivosti, n = počet účastníkov v analýze (všetci ITT (intent-to-treat, s úmyslom liečiť): 337 pre FF/VI a 336 pre FF)

Chronická obštrukčná choroba pľúc

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Revinty Ellipta vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť flutikazón-furoátu a vilanterolu podávaných inhalačne vo forme kombinácie flutikazón-furoát/vilanterol bola v priemere 15,2 % a 27,3 %, v uvedenom poradí. Perorálna biologická dostupnosť flutikazón-furoátu aj vilanterolu bola nízka, v priemere 1,26 % a < 2 %, v uvedenom poradí. Vzhľadom na nízku perorálnu biologickú dostupnosť je systémová expozícia flutikazón-furoátu a vilanterolu po inhalačnom podaní predovšetkým dôsledkom absorpcie inhalovanej dávky dodanej do pľúc.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa flutikazón-furoát aj vilanterol v rozsiahlej miere distribuujú s priemerným distribučným objemom v rovnovážnom stave 661 l a 165 l, v uvedenom poradí.

Flutikazón-furoát aj vilanterol sa slabo viažu na erytrocyty. V *in vitro* podmienkach bola väzba flutikazón-furoátu a vilanterolu na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme vysoká, v priemere > 99,6 % a 93,9 %, v uvedenom poradí. U osôb s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nezistilo zníženie rozsahu väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro*.

Flutikazón-furoát a vilanterol sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp), predpokladá sa však, že súbežné podávanie flutikazón-furoátu/vilanterolu s inhibítormi P-gp pravdepodobne nezmení systémovú expozíciu flutikazón-furoátu ani vilanterolu, keďže oba sú dobre absorbovatelnými molekulami.

Biotransformácia

Na základe *in vitro* údajov sú hlavné metabolické cesty flutikazón-furoátu aj vilanterolu sprostredkované predovšetkým enzýmom CYP3A4.

Flutikazón-furoát sa primárne metabolizuje hydrolýzou S-fluórmetyl-karbotioátu na metabolity s významne zníženým kortikosteroidovým účinkom. Vilanterol sa primárne metabolizuje O-dealkyláciou na rôzne metabolity s významne zníženým β_1 - a β_2 -agonistickým účinkom.

Eliminácia

Po perorálnom podaní sa flutikazón-furoát u ľudí eliminoval predovšetkým metabolizmom, pričom jeho metabolity sa vylučovali takmer výhradne stolicou a < 1 % izotopom značenej dávky sa vylúčilo močom.

Po perorálnom podaní sa vilanterol eliminoval hlavne metabolizmom, s následným vylučovaním metabolitov, pričom v štúdií s izotopom značenou látkou perorálne podávanou ľuďom sa 70 % izotopom značenej dávky vylúčilo močom a 30 % sa vylúčilo stolicou. Zdanlivý plazmatický eliminačný polčas vilanterolu po jednorazovom inhalačnom podaní flutikazón-furoátu/vilanterolu bol v priemere 2,5 hodiny. Efektívny polčas kumulácie vilanterolu, stanovený na základe inhalačného podávania opakovaných 25 mg dávok vilanterolu, je 16,0 hodín u osôb s astmou a 21,3 hodiny u osôb s CHOCHP.

Pediatrická populácia

U dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších) sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky. Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu sa sledovali u detí vo veku od 5 do 11 rokov, ale nie je možné uviesť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 4.2). Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu u detí mladších ako 5 rokov neboli stanovené.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Vplyv veku na farmakokinetiku flutikazón-furoátu a vilanterolu sa stanovil v štúdiách fázy III zameraných na astmu a CHOCHP. U osôb s astmou sa nepreukázalo, že by vek (12 až 84 rokov) ovplyvňoval farmakokinetiku flutikazón-furoátu a vilanterolu.

U osôb s CHOCHP sa nepreukázalo, že by vek ovplyvňoval farmakokinetiku flutikazón-furoátu, zatiaľ čo vo vekovej skupine 41- až 84-ročných sa pozorovalo zvýšenie (37 %) hodnoty $AUC_{(0-24)}$ vilanterolu. Predpokladá sa, že u staršej osoby (vo veku 84 rokov) s nízkou telesnou hmotnosťou (35 kg) bude hodnota $AUC_{(0-24)}$ vilanterolu o 35 % vyššia ako odhadovaná hodnota v tejto populácii (u osoby s CHOCHP vo veku 60 rokov a s telesnou hmotnosťou 70 kg), zatiaľ čo hodnota C_{max} zostane nezmenená. Tieto rozdiely pravdepodobne nie sú klinicky významné.

Pre staršie osoby s astmou a staršie osoby s CHOCHP sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

Porucha funkcie obličiek

Klinická farmakologická štúdia s flutikazón-furoátom/vilanterolom ukázala, že ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nemala za následok významne vyššiu expozíciu flutikazón-furoátu alebo vilanterolu ani výraznejšie systémové účinky spojené s kortikosteroidmi alebo beta₂-agonistami v porovnaní so zdravými osobami.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Vplyv hemodialýzy sa nesledoval.

Porucha funkcie pečene

Po opakovanom podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu počas 7 dní došlo u osôb s poruchou funkcie pečene (stupňa A, B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými osobami k zvýšeniu systémovej expozície flutikazón-furoátu (až na trojnásobok, keď sa merala na základe $AUC_{(0-24)}$). Zvýšenie systémovej expozície flutikazón-furoátu u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa B Childovej-Pughovej klasifikácie; pri podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu 184/22 mikrogramov) sa v porovnaní so zdravými osobami spájalo s priemerným 34 % znížením hladiny koncentrácie kortizolu v sére. Systémová expozícia flutikazón-furoátu normalizovaná na dávku bola u osôb so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) podobná.

Po opakovanom podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu počas 7 dní nedošlo u osôb s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa A, B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) k významnému zvýšeniu systémovej expozície vilanterolu (C_{max} a AUC).

U osôb s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (vilanterol, 22 mikrogramov) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene (vilanterol, 12,5 mikrogramu) nemala kombinácia flutikazón-furoát/vilanterol klinicky významný vplyv na beta-adrenergické systémové účinky (srdcová frekvencia alebo hladina draslíka v sére) v porovnaní so zdravými osobami.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

U osôb s astmou bola odhadovaná hodnota $AUC_{(0-24)}$ flutikazón-furoátu u osôb pochádzajúcich z východnej Ázie, Japonska a juhovýchodnej Ázie (12 - 13 % osôb) v priemere o 33 % až 53 % vyššia v porovnaní s inými rasovými skupinami. Nepreukázalo sa však, že by sa vyššia systémová expozícia v tejto populácii spájala s vyšším účinkom na 24-hodinovú exkréciu kortizolu do moču. Predpokladá sa, že hodnota C_{max} vilanterolu bude v priemere o 220 až 287 % vyššia a hodnota $AUC_{(0-24)}$ bude porovnateľná u osôb ázijského pôvodu v porovnaní s osobami iných rasových skupín. Nepreukázalo sa však, že by táto vyššia hodnota C_{max} vilanterolu mala za následok klinicky významný vplyv na srdcovú frekvenciu.

U osôb s CHOCHP bola odhadovaná hodnota $AUC_{(0-24)}$ flutikazón-furoátu u osôb pochádzajúcich z východnej Ázie, Japonska a juhovýchodnej Ázie (13 - 14 % osôb) v priemere o 23 % až 30 % vyššia v porovnaní s osobami kaukazskej rasy. Nepreukázalo sa však, že by sa vyššia systémová expozícia v tejto populácii spájala s vyšším účinkom na 24-hodinovú exkréciu kortizolu do moču. U osôb s CHOCHP sa nezistil žiaden vplyv rasy na odhadované hodnoty farmakokinetických parametrov vilanterolu.

Pohlavie, telesná hmotnosť a BMI

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov zo štúdie fázy III získaných od 1 213 osôb s astmou (712 žien) a 1 225 osôb s CHOCHP (392 žien) sa nepreukázalo, že by pohlavie, telesná hmotnosť alebo BMI (index telesnej hmotnosti) ovplyvňovali farmakokinetiku flutikazón-furoátu.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 856 osôb s astmou (500 žien) a 1 091 osôb s CHOCHP (340 žien) sa nepreukázalo, že by pohlavie, telesná hmotnosť alebo BMI ovplyvňovali farmakokinetiku vilanterolu.

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania v závislosti od pohlavia, telesnej hmotnosti alebo BMI.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologické a toxikologické účinky pozorované pri podávaní flutikazón-furoátu alebo vilanterolu v predklinických štúdiách boli rovnaké ako tie, ktoré sa typicky spájajú buď s glukokortikosteroidmi, alebo s beta₂-agonistami. Podávanie flutikazón-furoátu v kombinácii s vilanterolom nevedlo k významnej novej toxicite.

Genotoxicita a karcinogenita

Flutikazón-furoát

Flutikazón-furoát nebol genotoxický v štandardnom súbore štúdií a nebol karcinogénny v štúdiách s jeho celoživotným inhalačným podávaním potkanom a myšiam pri expozíciách podobných tým, ktoré sa dosahujú po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC.

Vilanterol-trifenatát

V štúdiách genetickej toxicity neboli vilanterol (vo forme alfa-fenylcinamátu) a kyselina trifenyloctová genotoxické, čo poukazuje na to, že vilanterol (vo forme trifenatátu) nepredstavuje genotoxické riziko pre ľudí.

Zhodne so zisteniami získanými pri iných beta₂-agonistoch sa v štúdiách s celoživotným inhalačným podávaním zistilo, že vilanterol-trifenatát mal proliferatívne účinky na reprodukčný systém samíc potkanov a myši a na hypofýzu potkanov. U potkanov sa pri expozícii 1,2-násobne vyššej a u myši pri expozícii 30-násobne vyššej ako je expozícia dosahovaná po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC, nezistilo zvýšenie výskytu tumorov.

Toxicita pre reprodukciu a vývin

Flutikazón-furoát

Účinky pozorované po inhalačnom podávaní flutikazón-furoátu v kombinácii s vilanterolom u potkanov boli podobné ako účinky pozorované po podávaní samotného flutikazón-furoátu. Flutikazón-furoát nebol teratogénny u potkanov ani u králikov, ale spomalil vývoj u potkanov a spôsobil potraty u králikov, keď bol podávaný v dávkach toxických pre gravidné samice. Nezistili sa žiadne účinky na vývoj u potkanov pri expozíciách, ktoré boli približne 3-násobne vyššie ako expozície dosahované po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC.

Vilanterol-trifenatát

Vilanterol-trifenatát nebol teratogénny u potkanov. V štúdiách s inhalačným podávaním králikom spôsobil vilanterol-trifenatát účinky podobné tým, ktoré sú pozorované pri podávaní iných beta₂-agonistov (rázštep podnebia, predčasné otvorenie očných viečok, zrastenie sternebra a ohnutie/malrotácia končatín). Pri subkutánnom podávaní sa nezistili žiadne účinky pri expozíciách 84-násobne vyšších ako sú expozície dosahované po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC.

Ani flutikazón-furoát, ani vilanterol-trifenatát nemali nežiaduce účinky na fertilitu alebo prenatalný a postnatalný vývoj u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25°C. Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Napíšte dátum, kedy sa má inhalátor zlikvidovať, na vyhradené miesto na štítku inalátora. Tento dátum treba doplniť hneď, ako sa inhalátor vyberie z vaničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalátor Ellipta pozostáva zo svetlošedého korpusu, žltého krytu náustka a počítadla dávok a je zabalený vo vaničke z laminátovej fólie obsahujúcej vrecko so silikagélovým vysúšadlom. Vanička je uzatvorená odnímateľnou fóliou.

Inhalátor je viaczožková pomôcka zložená z polypropylénu, polyetylénu s vysokou hustotou, polyoxymetylénu, polybutyléntereftalátu, akrylonitrilbutadiénstyrénu, polykarbonátu a nehrdzavejúcej ocele.

Inhalátor obsahuje dva blistrové stripy z laminátovej hliníkovej fólie, ktoré dodajú celkovo 14 alebo 30 dávok (zásoba na 14 alebo 30 dní).

Veľkosti balenia obsahujú 14-dávkový alebo 30-dávkový inhalátor. Multibalenia obsahujú 3 x 30-dávkové inhalátory.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

EU/1/14/929/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. mája 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalovanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 184 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu). To zodpovedá jednotkovej dávke 200 mikrogramov flutikazón-furoátu a 25 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá inhalovaná dávka obsahuje približne 25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok

Biely prášok v svetlošedom inhalátore (Ellipta) so žltým krytom náustka a počítadlom dávok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Revinty Ellipta je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších v prípadoch, keď je vhodné použitie kombinovaného lieku (s dlhodobou pôsobiacim beta₂-agonistom a inhalačným kortikosteroidom):

- u pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačnými krátkodobou pôsobiacimi beta₂-agonistami používanými podľa potreby.
- u pacientov, ktorých stav už je adekvátne kontrolovaný inhalačným kortikosteroidom a aj dlhodobou pôsobiacim beta₂-agonistom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Astma

Pacientom s astmou sa má podávať sila Revinty Ellipta, ktorá obsahuje vhodnú dávku flutikazón-furoátu (FF) vzhľadom na závažnosť ich ochorenia. Lekári majú vziať do úvahy, že u pacientov s astmou je dávka 100 mikrogramov flutikazón-furoátu (FF) jedenkrát denne približne ekvivalentná s dávkou 250 mikrogramov flutikazón-propionátu (FP) dvakrát denne, kým FF 200 mikrogramov jedenkrát denne je približne ekvivalentný s FP 500 mikrogramov dvakrát denne.

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Liečba počiatočnou dávkou, ktorou je jedna inhalácia Revinty Ellipta 92/22 mikrogramov jedenkrát denne, sa má zväziť u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí potrebujú nízku až stredne veľkú dávku inhalačného kortikosteroidu v kombinácii s dlhodobo pôsobiacim beta₂-agonistom. Ak pacienti nie sú dostatočne kontrolovaní s Revinty Ellipta 92/22 mikrogramov, dávku možno zvýšiť na 184/22 mikrogramov, ktorá môže ďalej zlepšiť kontrolu astmy.

Pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní lekárom tak, aby sila flutikazón-furoátu/vilanterolu, ktorú užívajú, bola vždy optimálna a bola menená len na odporúčanie lekára. Dávka má byť titrovaná na najnižšiu dávku, pri ktorej sa udržiava efektívna kontrola príznakov.

Použitie Revinty Ellipta 184/22 mikrogramov sa má zväziť u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí potrebujú vyššiu dávku inhalačného kortikosteroidu v kombinácii s dlhodobo pôsobiacim beta₂-agonistom.

Pacienti zvyčajne pocítia zlepšenie pľúcnych funkcií do 15 minút po inhalácii Revinty Ellipta. Pacientov však treba informovať, že je nutné liek užívať pravidelne každý deň, aby sa udržala kontrola príznakov astmy a že v jeho užívaní sa má pokračovať aj v asymptomatickom období.

Ak sa v čase medzi užitím jednotlivých dávok príznaky zhoršia, má sa užiť inhalačný krátkodobo pôsobiaci beta₂-agonista na dosiahnutie okamžitej úľavy.

Maximálna odporúčaná dávka je Revinty Ellipta 184/22 mikrogramov jedenkrát denne.

Deti mladšie ako 12 rokov

Bezpečnosť a účinnosť Revinty Ellipta u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené v indikácii astmy.

Revinty Ellipta sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V tejto skupine pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Štúdie s osobami s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú systémovú expozíciu flutikazón-furoátu (C_{max} aj AUC) (pozri časť 5.2).

Pri podávaní lieku pacientom s poruchou funkcie pečene je potrebná obozretnosť, pretože môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku systémových nežiaducich reakcií súvisiacich s kortikosteroidmi. Maximálna dávka pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene je 92/22 mikrogramov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Revinty Ellipta je určený len na perorálnu inhaláciu.

Má sa podávať každý deň v rovnakom čase.

Konečné rozhodnutie o tom, či sa má dávka užívať ráno alebo večer, sa má ponechať na lekára.

Po inhalácii si pacienti majú vypláchnuť ústa vodou a vodu vyplúť.

Ak sa dávka vynechá, ďalšia dávka sa má užiť nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Pri prvom použití inhalátora nie je potrebné skontrolovať, či správne funguje a špeciálnym spôsobom ho pripraviť na použitie. Treba postupovať podľa podrobných pokynov na použitie.

Inhalátor Ellipta je zabalený vo vaničke obsahujúcej vrecko s vysúšadlom na zníženie vlhkosti. Vrecko s vysúšadlom sa má zlikvidovať, nesmie sa otvoriť a jeho obsah sa nesmie jesť ani inhalovať.

Pacienta treba upozorniť, aby neotváral vaničku, kým nebude pripravený inhalovať dávku.

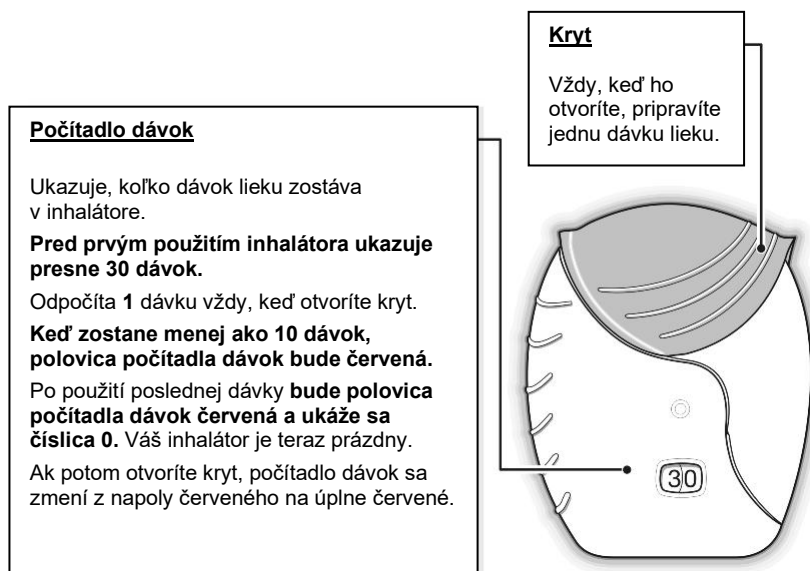
Keď sa inhalátor vyberie z vaničky, bude v polohe „zatvorený“. Je potrebné dopísať dátum na vyhradené miesto na štítku inhalátora vedľa označenia „Zlikvidujte do“. Dátum „Zlikvidujte do“ je 6 týždňov od dátumu prvého otvorenia vaničky. Po tomto dátume sa inhalátor už viac nemá používať. Vanička sa po prvom otvorení môže zlikvidovať.

Nižšie uvedené podrobné pokyny na použitie 30-dávkového inhalátora Ellipta (zásoba na 30 dní) platia aj pre 14-dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 14 dní).

Pokyny na použitie

1. Prečítajte si nasledujúce informácie predtým, ako inhalátor začnete používať

Ak sa kryt inhalátora otvorí a zatvorí bez inhalovania lieku, dávka sa vyplytvá. Vyplytvaná dávka sa bezpečne zadrží vo vnútri inhalátora, ale už viac nebude k dispozícii na inhaláciu. V jednej inhalácii nie je možné náhodne užiť liek navyše alebo dvojnásobnú dávku.

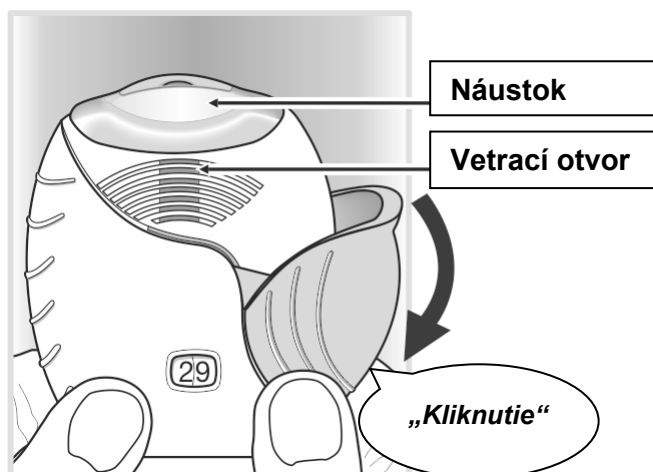


2. Pripravte dávku

Keď budete pripravený inhalovať dávku, otvorte kryt. Inhalátorom sa nemá triasť.

Posúvajte kryt smerom nadol, až kým nie je počuť „kliknutie“. Teraz je liek pripravený na inhaláciu.

Počítadlo dávok to potvrdí odpočítaním 1 dávky. Ak počítadlo dávok neodpočíta dávku, keď je počut „kliknutie“, inhalátor neuvoľní dávku a má sa vziať späť k lekárnikovi a poradiť sa s ním.



3. Ako inhalovať liek

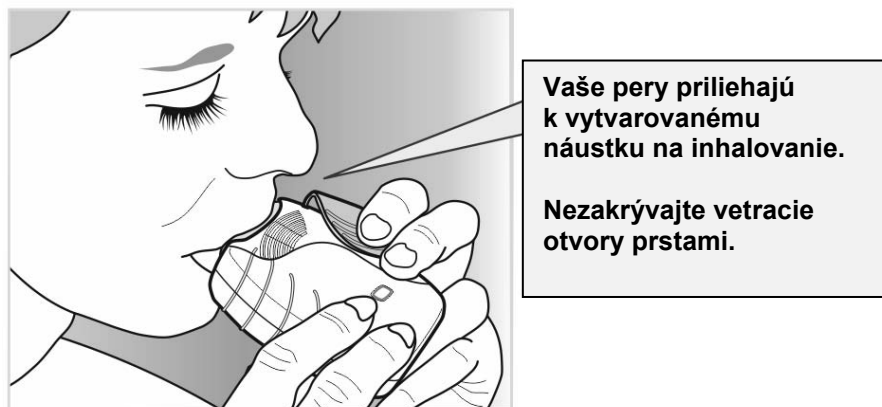
Inhalátor sa má držať mimo úst, vydýchnuť čo najviac, ako je to možné bez námahy, ale nevydychovať do inhalátora.

Náustok sa má vložiť medzi pery a potom ho pevne obomknúť perami. Vetracie otvory nemajú byť počas používania zakryté prstami.

Inhalujte jedným dlhým, plynulým, hlbokým nádychom. Dych sa má zadržať tak dlho, ako je to možné (aspoň 3 - 4 sekundy).

Vyberte si inhalátor z úst.

Pomaly a jemne vydýchnite.



Ani pri správnom použití inhalátora nemusíte pocítiť chuť alebo prítomnosť lieku.

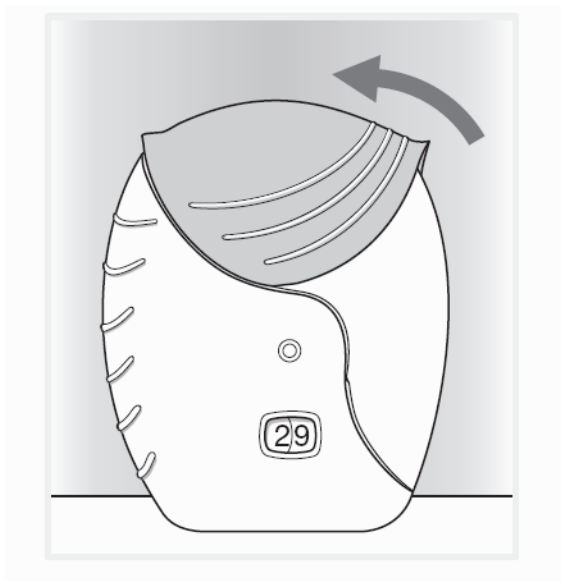
Pred zatvorením krytu sa môže náustok inhalátora očistiť pomocou suchej papierovej vreckovky.

4. Zatvorte inhalátor a vypláchnite si ústa

Posúvajte kryt smerom nahor kým to pôjde, aby ste zakryli náustok.

Po použití inhalátora si ústa vypláchnite vodou a vodu vyplňte.

Zníži sa tým pravdepodobnosť vzniku kandidózy (kvasinkovej infekcie) ústnej dutiny a hrdla ako vedľajších účinkov.



4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zhoršenie ochorenia

Flutikazón-furoát/vilanterol sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, ktoré si vyžadujú krátkodobo pôsobiace bronchodilatancia. Zvýšené užívanie krátkodobo pôsobiacich bronchodilancií na zmiernenie príznakov svedčí o zhoršení kontroly astmy a takýchto pacientov má vyšetriť lekár.

Pacienti s astmou nesmú ukončiť liečbu flutikazón-furoátom/vilanterolom bez dohľadu lekára, keďže sa im príznaky po jej ukončení môžu vrátiť.

Počas liečby flutikazón-furoátom/vilanterolom sa môžu vyskytnúť nežiaduce udalosti spojené s astmou a exacerbácie astmy. Pacientov treba upozorniť na to, aby pokračovali v liečbe s Revinty Ellipta aj v prípade, ak po jej začatí zostanú príznaky astmy naďalej nekontrolované alebo ak sa zhoršia, ale aby zároveň vyhľadali pomoc lekára.

Paradoxný bronchospazmus

Po podaní dávky môže dôjsť k paradoxnému bronchospazmu s okamžitým zhoršením pískotov. Tento stav je nutné okamžite liečiť podaním krátkodobo pôsobiaceho inhalačného bronchodilatancia. Používanie Revinty Ellipta treba ihneď ukončiť, pacienta vyšetriť a v prípade potreby treba začať alternatívnu liečbu.

Kardiovaskulárne účinky

Pri užívaní liekov so sympatomimetickým účinkom vrátane Revinty Elipta sa môžu objaviť kardiovaskulárne účinky, akými sú srdcové arytmie, napr. supraventrikulárna tachykardia a extrasystoly. V placebom kontrolovanej štúdií u osôb so stredne ťažkou CHOCHP a s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárneho ochorenia, sa nezistilo zvýšenie rizika vzniku kardiovaskulárnych príhod u pacientov liečených flutikazón-furoátom/vilanterolom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Flutikazón-furoát/vilanterol sa však má používať obozretne u pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením alebo s abnormalitami srdcového rytmu, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokaliémiou alebo u pacientov predisponovaných na nízke hladiny draslíka v sére.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má použiť dávka 92/22 mikrogramov a pacientov treba sledovať kvôli systémovým nežiaducim reakciám súvisiacim s kortikosteroidmi (pozri časť 5.2).

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu prejavovať pri akomkoľvek inhalačnom kortikosteroide, hlavne pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, útlm funkcie nadobličiek, zníženie kostnej denzity, spomalenie rastu u detí a dospelých, kataraktu a glaukóm a zriedkavejšie aj rôzne účinky na psychiku alebo správanie zahŕňajúce psychomotorickú hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkosť, depresiu alebo agresivitu (hlavne u detí).

Flutikazón-furoát/vilanterol sa má podávať obozretne pacientom s pľúcnou tuberkulózou alebo pacientom s chronickými alebo neliečenými infekciami.

Poruchy videnia

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odoslaní pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Hyperglykémia

U diabetikov bolo hlásené zvýšenie hladín glukózy v krvi a treba to vziať do úvahy pri predpisovaní tohto lieku pacientom s diabetes mellitus v anamnéze.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

Pneumónia u pacientov s astmou

Výskyt pneumónií bol u pacientov s astmou častý pri podávaní vyššej dávky. U astmatikov užívajúcich flutikazón-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramov bol výskyt pneumónií číselne vyšší ako u pacientov užívajúcich flutikazón-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramov alebo placebo (pozri časť 4.8). Identifikované neboli žiadne rizikové faktory.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazón-furoátom/vilanterolom v klinických dávkach sa považujú za nepravdepodobné vzhľadom na nízke plazmatické koncentrácie dosahované po inhalácii dávky.

Interakcie s betablokátormi

Blokátory beta₂-adrenergných receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok agonistov beta₂-adrenergných receptorov. Súbežnému použitiu neselektívnych aj selektívnych blokátorov beta₂-adrenergných receptorov sa treba vyhnúť, pokiaľ neexistujú závažné dôvody na ich použitie.

Interakcie s inhibítormi CYP3A4

Flutikazón-furoát aj vilanterol sú pri prvom prechode pečeňou rýchlo odstraňované vďaka rozsiahlemu metabolizmu sprostredkovanému pečeňovým enzýmom CYP3A4.

Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir, lieky obsahujúce kobicistat) sa odporúča obozretnosť, keďže môže dôjsť k zvýšeniu systémovej expozície flutikazón-furoátu aj vilanterolu. Je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému podávaniu, pokiaľ prínos neprevažuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, pričom v takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým nežiaducim účinkom kortikosteroidov. U zdravých osôb sa uskutočnila štúdia zameraná na liekové interakcie sprostredkované CYP3A4 s opakovaným podávaním kombinácie flutikazón-furoát/vilanterol (184/22 mikrogramov) a silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu (400 mg). Súbežné podávanie zvýšilo priemernú hodnotu AUC₍₀₋₂₄₎ flutikazón-furoátu o 36 % a jeho C_{max} o 33 %. Zvýšenie expozície flutikazón-furoátu sa spájalo s 27 % znížením váženej priemernej hladiny kortizolu v sére nameranej počas 0 - 24 hodín. Súbežné podávanie zvýšilo priemernú hodnotu AUC_(0-t) vilanterolu o 65 % a jeho C_{max} o 22 %. Zvýšenie expozície vilanterolu nebolo spojené so zvýšením systémových účinkov súvisiacich s beta₂-agonistami na srdcovú frekvenciu, hladinu draslíka v krvi alebo QTcF interval.

Interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu

Flutikazón-furoát aj vilanterol sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp). Klinická farmakologická štúdia so zdravými osobami, ktorým bol súbežne podávaný vilanterol a verapamil, ktorý je silným inhibítorom P-gp a stredne silným inhibítorom CYP3A4, nepreukázala významný vplyv na farmakokinetiku vilanterolu. Klinické farmakologické štúdie so špecifickým inhibítorom P-gp a flutikazón-furoátom sa neuskutočnili.

Lieky so sympatomimetickým účinkom

Súbežné podávanie iných liekov so sympatomimetickým účinkom (v monoterapii alebo ako súčasť kombinovanej liečby) môže potencovať nežiaduce reakcie pri flutikazón-furoáte/vilanterole. Revinty Ellipta sa nemá používať spolu s inými dlhodobými pôsobiacimi agonistami beta₂-adrenergických receptorov ani s inými liekmi obsahujúcimi dlhodobými pôsobiace agonisty beta₂-adrenergických receptorov.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri expozíciách, ktoré nie sú klinicky významné (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití flutikazón-furoátu a vilanterol-trifenatátu u gravidných žien.

O podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu gravidným ženám sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní flutikazón-furoátu alebo vilanterol-trifenatátu a/alebo ich metabolitov do ľudského mlieka. Avšak iné kortikosteroidy a beta₂-agonisty boli v ľudskom mlieku detegované (pozri časť 5.3). Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu flutikazón-furoátom/vilanterolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o fertilitate získané u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv flutikazón-furoátu/vilanterolu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Flutikazón-furoát alebo vilanterol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na určenie frekvencie výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s flutikazón-furoátom/vilanterolom sa použili údaje z rozsiahlych klinických skúšaní zameraných na astmu a CHOCHP. V programe klinického vývoja zameraného na liečbu astmy bolo do integrovaného hodnotenia nežiaducich reakcií zaradených celkovo 7 034 pacientov. V programe klinického vývoja zameraného na liečbu CHOCHP bolo do integrovaného hodnotenia nežiaducich reakcií celkovo zaradených 6 237 osôb.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri podávaní flutikazón-furoátu a vilanterolu boli bolesť hlavy a nazofaryngitída. S výnimkou pneumónie a zlomenín bol bezpečnostný profil u pacientov s astmou a u pacientov s CHOCHP podobný. Počas klinických štúdií sa pneumónia a zlomeniny častejšie pozorovali u pacientov s CHOCHP.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu.

Na klasifikáciu frekvencií sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia (reakcie)	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Pneumónia* Infekcia horných dýchacích ciest Bronchitída Chrípka Kandidóza ústnej dutiny a hrdla	Časté
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivivosti vrátane anafylaxie, angioedému, vyrážky a urtikárie.	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	Menej časté
Psychické poruchy	Úzkosť	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Tremor	Veľmi časté Zriedkavé
Poruchy oka	Rozmazané videnie (pozri časť 4.4)	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Extrasystoly Palpitácie Tachykardia	Menej časté Zriedkavé Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída Orofaryngálna bolesť Sinusitída Faryngitída Rinitída Kašeľ Dysfónia Paradoxný bronchospazmus	Veľmi časté Časté Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia Bolesť chrbta Zlomeniny** Svalové kŕče	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté

*, ** Pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ uvedený nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

* Pneumónia (pozri časť 4.4)

V integrovanej analýze dvoch jednoročných štúdií s identickým dizajnom („replicate studies“) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP (priemerná hodnota FEV₁ po podaní bronchodilatancia rovná 45 % referenčnej hodnoty, 13 % štandardná odchýlka (SD), pri skríningu), ktorí prekonalí exacerbáciu v predchádzajúcom roku (n = 3 255), bol počet prípadov pneumónií na 1 000 pacientorokov 97,9 pri FF/VI 184/22 mikrogramov, 85,7 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 42,3 v skupine s VI 22 mikrogramov. Pri ťažkých pneumóniách sa zodpovedajúci počet prípadov na 1 000 pacientorokov rovnal 33,6; 35,5 a 7,6, v uvedenom poradí, kým pri závažných pneumóniách sa zodpovedajúci počet prípadov na 1 000 pacientorokov rovnal 35,1 pri FF/VI 184/22 mikrogramov, 42,9 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 12,1 pri VI 22 mikrogramov. Napokon, počet smrteľných prípadov pneumónií upravený vzhľadom na expozíciu bol 8,8 pri FF/VI 184/22 mikrogramov v porovnaní s 1,5 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 0 pri VI 22 mikrogramov.

V placebom kontrolovanej štúdií (SUMMIT) u osôb so stredne ťažkou CHOCHP (priemerná hodnota FEV₁ po podaní bronchodilatancia rovná 60 % referenčnej hodnoty, 6 % SD, pri skríningu) a s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárneho ochorenia, bol výskyt pneumónií pri FF/VI, FF, VI a placebe v uvedenom poradí takýto: pneumónie ako nežiaduce udalosti (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); pneumónie ako závažné nežiaduce udalosti (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); pneumónie považované za príčiny úmrtí počas liečby (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); výskyt upravený vzhľadom na dĺžku expozície (na 1 000 pacientorokov liečby) bol takýto: pneumónie ako nežiaduce udalosti (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); pneumónie ako závažné nežiaduce udalosti (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); pneumónie považované za príčiny úmrtí počas liečby (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

V integrovanej analýze 11 štúdií s astmatikmi (7 034 pacientov) bol výskyt pneumónií na 1 000 pacientorokov 18,4 pri FF/VI 184/22 mikrogramov v porovnaní s 9,6 pri FF/VI 92/22 mikrogramov a 8,0 v skupine s placebom.

** Zlomeniny

V dvoch 12-mesačných štúdiách s identickým dizajnom („replicate studies“) u celkovo 3 255 pacientov s CHOCHP bol výskyt zlomenín kostí celkovo nízky vo všetkých liečených skupinách, s vyšším výskytom vo všetkých skupinách s Revinty Eliipta (2 %) v porovnaní so skupinou s vilanterolom v dávke 22 mikrogramov (< 1%). Hoci v skupinách s Revinty Eliipta bolo viac zlomenín v porovnaní so skupinou s vilanterolom v dávke 22 mikrogramov, zlomeniny typicky súvisiace s použitím kortikosteroidov (napr. kompresívne zlomeniny stavcov chrčtice/zlomeniny torakolumbálnych stavcov, zlomeniny bedra a acetabula) sa vyskytli u < 1 % pacientov v skupinách liečených s Revinty Eliipta a v skupine liečenej vilanterolom.

V štúdií SUMMIT bol výskyt všetkých prípadov zlomenín pri FF/VI, FF, VI a placebe 2 % v každej skupine; výskyt zlomenín typicky súvisiacich s použitím ICS bol nižší ako 1 % v každej skupine. Výskyt všetkých prípadov zlomenín upravený vzhľadom na dĺžku expozície (na 1 000 pacientorokov liečby) bol 13,6; 12,8; 13,2; 11,5 v uvedenom poradí; výskyt zlomenín typicky súvisiacich s použitím ICS bol 3,4; 3,9; 2,4; 2,1 v uvedenom poradí.

V integrovanej analýze 11 štúdií zameraných na astmu (7 034 pacientov) bol výskyt zlomenín < 1 % a zvyčajne súviseli s úrazom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Predávkovanie flutikazón-furoátom/vilanterolom môže vyvolať prejavy a príznaky spôsobené účinkom jednotlivých zložiek vrátane tých, ktoré sú pozorované pri predávkovaní inými beta₂-agonistami a zhodujú sa so známymi skupinovými účinkami inhalačných kortikosteroidov (pozri časť 4.4).

Liečba

Špecifická liečba predávkovania flutikazón-furoátom/vilanterolom nie je k dispozícii. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu s náležitým sledovaním.

O kardioselektívnej betablokáde sa má uvažovať len v prípade závažných prejavov spôsobených predávkovaním vilanterolom, ktoré sú klinicky významné a neodpovedajú na podporné opatrenia. Kardioselektívne betablokátoxy sa majú použiť obozretne u pacientov s bronchospazmom v anamnéze.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s kortikosteroidmi alebo inými liekmi okrem anticholínergík, ATC kód: R03AK10.

Mechanizmus účinku

Flutikazón-furoát a vilanterol sú zástupcami dvoch liekových skupín (syntetický kortikosteroid a selektívny, dlhodobo pôsobiaci agonista beta₂-receptorov).

Farmakodynamické účinky

Flutikazón-furoát

Flutikazón-furoát je syntetický trifluórovaný kortikosteroid so silným protizápalovým účinkom. Presný mechanizmus, prostredníctvom ktorého flutikazón-furoát ovplyvňuje príznaky astmy a CHOCHP, nie je známy. Preukázalo sa, že kortikosteroidy majú širokú škálu účinkov na viaceré typy buniek (napr. eozinofily, makrofágy, lymfocyty) a na mediátory (napr. cytokíny a chemokíny, ktoré sa zúčastňujú na zápale).

Vilanterol-trifenatát

Vilanterol-trifenatát je selektívny, dlhodobo pôsobiaci agonista beta₂-adrenergických receptorov (*long-acting, beta₂-adrenergic agonist, LABA*).

Farmakologické účinky liečiv patriacich medzi agonistov beta₂-adrenergických receptorov, vrátane vilanterol-trifenatátu, možno aspoň sčasti pripísať stimulácii vnútrobunkovej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý katalyzuje premenu adenzíntrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5'-adenozínmonofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP spôsobujú uvoľnenie hladkého svalstva priedušiek a inhibujú uvoľňovanie mediátorov okamžitej precitlivenosti z buniek, najmä z mastocytov.

Medzi kortikosteroidmi a LABA dochádza k molekulárnym interakciám, pomocou ktorých steroidy aktivujú gén pre beta₂-adrenergické receptory, zvyšujú počet a citlivosť receptorov a LABA pripravujú glukokortikoidové receptory na aktiváciu závislú od steroidov a zvyšujú translokáciu do bunkového jadra. Tieto synergické interakcie sa odzrkadľujú vo zvýšenom protizápalovom účinku, ktorý sa preukázal *in vitro* a *in vivo* v rôznych zápalových bunkách, ktoré sa podieľajú na patofyziológii astmy aj CHOCHP. V mononukleárných bunkách periférnej krvi od osôb s CHOCHP sa pozoroval väčší protizápalový účinok v prítomnosti kombinácie flutikazón-furoát/vilanterol v porovnaní so samotným flutikazón-furoátom, a to pri koncentráciách dosiahnutých pri podávaní klinických dávok. Zosilnený protizápalový účinok pridaním LABA zložky bol podobný účinku dosiahnutému pri iných kombináciách ICS/LABA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Astma

Tri randomizované, dvojito zaslepené štúdie fázy III (HZA106827, HZA106829 and HZA106837) s rôznou dĺžkou trvania hodnotili bezpečnosť a účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu u dospelých a dospievajúcich pacientov s perzistujúcou astmou. Všetky osoby užívali ICS (inhalačný kortikosteroid) s LABA, alebo bez LABA, aspoň 12 týždňov pred 1. návštevou. V štúdiu HZA106837 prekonal všetci pacienti aspoň jednu exacerbáciu, ktorá si vyžadovala liečbu perorálnymi kortikosteroidmi, v roku predchádzajúcom 1. návšteve. Štúdia HZA106827 trvala 12 týždňov a hodnotila účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov [n = 201] a FF 92 mikrogramov [n = 205]) v porovnaní s placebom [n = 203], všetky lieky boli podávané jedenkrát denne. Štúdia HZA106829 trvala 24 týždňov a hodnotila účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu 184/22 mikrogramov [n = 197] a FF 184 mikrogramov [n = 194]), oba lieky boli podávané jedenkrát denne, v porovnaní s FP 500 mikrogramov dvakrát denne [n = 195].

V štúdiách HZA106827/HZA106829 boli kombinovanými primárnymi cieľmi účinnosti zmena trough FEV₁ (minimálna hodnota FEV₁ pred podaním bronchodilatancia a pred podaním dávky) na kontrolnej návšteve na konci obdobia liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou u všetkých osôb a vážený priemer opakovane meranej hodnoty FEV₁ počas 0 - 24 hodín po podaní dávky vypočítaný v podskupine osôb na konci obdobia liečby. Sekundárnym cieľom, na hodnotenie ktorého mala štúdia dostatočnú štatistickú silu, bola zmena v percentuálnom počte dní bez potreby záchranného lieku počas liečby v porovnaní s východiskovým stavom. Výsledky primárnych a kľúčových sekundárnych cieľov v týchto štúdiách sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Výsledky primárnych a kľúčových sekundárnych cieľov v štúdiách HZA106827 a HZA106829

Číslo štúdie	HZA106829		HZA106827	
	Liečebná dávka FF/VI*(mikrogramy)	FF/VI 184/22 jedenkrát denne vs. FF 184 jedenkrát denne	FF/VI 184/22 jedenkrát denne vs. FP 500 dvakrát denne	FF/VI 92/22 jedenkrát denne vs. FF 92 jedenkrát denne
Zmena trough FEV₁ určeného na základe posledného preneseného pozorovania (<i>Last Observation Carried Forward, LOCF</i>) v porovnaní s východiskovou hodnotou				
Rozdiel medzi liečbami	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
p-hodnota	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95 % IS)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Vážený priemer opakovane meranej hodnoty FEV₁ počas 0 - 24 hodín po podaní dávky				
Rozdiel medzi liečbami	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
p-hodnota	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95 % IS)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Zmena v percentuálnom počte dní bez potreby záchranného lieku v porovnaní s východiskovým stavom				
Rozdiel medzi liečbami	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
p-hodnota	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Zmena v percentuálnom počte dní bez príznakov v porovnaní s východiskovým stavom				
Rozdiel medzi liečbami	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
p-hodnota	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Zmena v dopoludňajšej hodnote maximálneho výdychového prietoku (PEF) v porovnaní s východiskovou hodnotou				
Rozdiel medzi liečbami	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
p-hodnota	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
Zmena v popoludňajšej hodnote maximálneho výdychového prietoku (PEF) v porovnaní s východiskovou hodnotou				
Rozdiel medzi liečbami	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
p-hodnota	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % IS)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = flutikazón-furoát/vilanterol

Štúdia HZA106837 mala rôznu dĺžku trvania (od minimálne 24 týždňov po maximálne 76 týždňov, pričom väčšina pacientov bola liečená aspoň 52 týždňov). V štúdiu HZA106837 bola pacientom náhodne pridelená buď liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov [n = 1 009], alebo liečba FF 92 mikrogramov [n = 1 010], oba lieky boli podávané jedenkrát denne. V štúdiu HZA106837 bol primárnym cieľom čas do objavenia sa prvej závažnej exacerbácie astmy. Závažná exacerbácia astmy bola definovaná ako zhoršenie astmy vyžadujúce si užívanie systémových kortikosteroidov počas aspoň 3 dní alebo hospitalizácia pacienta v nemocnici alebo návšteva lekárskej pohotovosti kvôli astme, ktorá si vyžadovala liečbu systémovými kortikosteroidmi. Upravená priemerná zmena trough FEV₁ v porovnaní s východiskovou hodnotou sa taktiež hodnotila ako sekundárny cieľ.

V štúdiu HZA106837 sa riziko výskytu závažnej exacerbácie astmy u pacientov liečených flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov znížilo o 20 % v porovnaní s pacientmi liečenými samotným FF 92 mikrogramov (hazard ratio 0,795, $p = 0,036$, 95 % IS: 0,642; 0,985). Výskyt závažných exacerbácií astmy na pacientoroky bol 0,19 v skupine s FF 92 mikrogramov (približne 1 prípad na každých 5 rokov) a 0,14 v skupine s flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov (približne 1 prípad na každých 7 rokov). Pomer výskytu exacerbácií pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s liečbou FF 92 mikrogramov bol 0,755 (95 % IS: 0,603; 0,945). To predstavuje 25 % zníženie výskytu závažných exacerbácií astmy u osôb liečených flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s osobami liečenými FF 92 mikrogramov ($p = 0,014$). Dvadsaťštyrihodinový bronchodilatačný účinok flutikazón-furoátu/vilanterolu sa zachoval počas celého jednoročného obdobia liečby bez toho, že by sa preukázala strata účinnosti (bez výskytu tachyfyaxie). Pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov sa zhodne preukázalo zlepšenie trough FEV₁ o 83 ml až 95 ml v 12., 36. a 52. týždni a pri poslednom zaznamenanom meraní (*Endpoint*) na konci liečby v porovnaní s liečbou FF 92 mikrogramov ($p < 0,001$, 95 % IS: 52, 126 ml pri poslednom zaznamenanom meraní (*Endpoint*)). Na konci liečby 44 % pacientov v skupine s flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov dosiahlo dobrú kontrolu ochorenia (skóre dotazníka na hodnotenie kontroly astmy - ACQ7 $\leq 0,75$) v porovnaní s 36 % osôb v skupine s FF 92 mikrogramov ($p < 0,001$, 95 % IS: 1,23; 1,82).

Štúdie zamerané na porovnanie s kombináciou salmeterol/flutikazón-propionát

V 24-týždňovej štúdiu (HZA113091) s dospelými a dospelievajúcimi pacientmi s nekontrolovanou perzistujúcou astmou sa tak pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov podávaným jedenkrát denne večer, ako aj pri liečbe kombináciou salmeterol/FP 50/250 mikrogramov podávanou dvakrát denne preukázalo zlepšenie pľúcnych funkcií v porovnaní s východiskovým stavom. Upravené priemerné zvýšenie váženého priemeru hodnoty FEV₁ meranej počas 0 - 24 hodín, ku ktorému došlo počas liečby, v porovnaní s východiskovou hodnotou, o 341 ml (pri liečbe kombináciou flutikazón-furoát/vilanterol) a o 377 ml (pri liečbe kombináciou salmeterol/FP) svedčilo o celkovom zlepšení pľúcnych funkcií počas 24 hodín pri oboch liečbach. Upravený priemerný rozdiel medzi liečbami rovnajúci sa 37 ml medzi skupinami nebol štatisticky významný ($p = 0,162$). Pokiaľ ide o trough FEV₁, osoby v skupine s flutikazón-furoátom/vilanterolom dosiahli priemernú zmenu vypočítanú s použitím metódy najmenších štvorcov (*least squares*, LS) rovnajúcu sa 281 ml v porovnaní s východiskovou hodnotou a osoby v skupine so salmeterolom/FP dosiahli zmenu rovnajúcu sa 300 ml; (rozdiel v upravenom priemere rovnajúci sa 19 ml (95 % IS: -0,073; 0,034) nebol štatisticky významný ($p = 0,485$)).

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená, 24-týždňová štúdia s paralelným usporiadaním skupín (201378) s cieľom preukázať noninferioritu (pomocou hraničnej hodnoty -100 ml pre trough FEV₁) flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov jedenkrát denne v porovnaní so salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne u dospelých a dospelievajúcich, ktorých astma bola optimálne kontrolovaná po 4 týždňoch otvorenej liečby salmeterolom/FP 50/250 mikrogramov dvakrát denne ($N = 1\,504$). U osôb randomizovaných na podávanie FF/VI jedenkrát denne sa udržali hodnoty pľúcnych funkcií porovnateľné s hodnotami zistenými u pacientov randomizovaných na podávanie salmeterolu/FP dvakrát denne [rozdiel v trough FEV₁ +19 ml (95 % IS: -11, 49)].

Neuskutočnili sa žiadne porovnávacie štúdie s kombináciou salmeterol/FP alebo s inými kombináciami ICS/LABA, ktoré by náležite porovnali vplyv na exacerbácie astmy.

Flutikazón-furoát v monoterapii

Dvadsaťštyritýždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia (FFA112059) hodnotila bezpečnosť a účinnosť FF 92 mikrogramov jedenkrát denne [$n = 114$] a FP 250 mikrogramov dvakrát denne [$n = 114$] v porovnaní s placebom [$n = 115$] u dospelých a dospelievajúcich pacientov s perzistujúcou astmou. Všetky osoby museli užívať stabilnú dávku ICS aspoň 4 týždne pred 1. návštevou (skriningovou návštevou) a použitie LABA nebolo povolené počas 4 týždňov od 1. návštevy. Primárnym cieľom účinnosti bola zmena trough FEV₁ (pred podaním

bronchodilatancia a pred podaním dávky) na kontrolnej návšteve na konci obdobia liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou. Sekundárnym cieľom, na hodnotenie ktorého mala štúdia dostatočnú štatistickú silu, bola zmena v percentuálnom počte dní bez potreby záchranného lieku počas 24-týždňového obdobia liečby v porovnaní s východiskovým stavom. V 24. týždni sa trough FEV₁ pri podávaní FF zvýšil o 146 ml (95 % IS: 36, 257 ml, p = 0,009) a pri podávaní FP sa zvýšil o 145 ml (95 % IS: 33, 257 ml, p = 0,011) v porovnaní s placebom. Percentuálny počet dní bez potreby záchranného lieku sa pri podávaní FF zvýšil o 14,8 % (95 % IS: 6,9; 22,7, p < 0,001) a pri podávaní FP sa zvýšil o 17,9 % (95 % IS: 10,0; 25,7, p < 0,001) v porovnaní s placebom.

Štúdia využívajúca provokáciu alergénom

Bronchoprotektívny účinok flutikazón-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramov na včasnú a neskorú astmatickú odpoveď na inhalačný alergén sa hodnotil v placebom kontrolovanej štúdii s pacientmi s ľahkou astmou, so štyrmi spôsobmi skríženia liečby (*four-way crossover*) a s opakovaným podávaním lieku (HZA113126). Pacientom bola náhodne pridelená liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov, FF 92 mikrogramov, vilanterolom 22 mikrogramov alebo placebom, všetky lieky boli podávané jedenkrát denne počas 21 dní, po ktorej nasledovala provokácia alergénom 1 hodinu po poslednej dávke. Alergénom boli roztoče bytového prachu, mačacie lupiny alebo brezový peľ; výber bol založený na individuálnych skriningových testoch. Opakované merania hodnoty FEV₁ sa porovnali s hodnotami pred provokáciou alergénom po inhalácii fyziologického roztoku (východiskové hodnoty). Celkovo možno konštatovať, že najväčší účinok na včasnú astmatickú odpoveď sa pozoroval pri liečbe flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s liečbou samotným FF 92 mikrogramov alebo samotným vilanterolom 22 mikrogramov. Tak liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov, ako aj liečba FF 92 mikrogramov prakticky odstránila neskorú astmatickú odpoveď v porovnaní s liečbou samotným vilanterolom. Liečba flutikazón-furoátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov poskytla významne väčšiu ochranu pred hyperreaktivitou priedušiek vyvolanou alergénom v porovnaní s FF a vilanterolom podávanými v monoterapii, čo sa hodnotilo na 22. deň prostredníctvom provokácie metacholínom.

Štúdia skúmajúca bronchoprotektívny účinok a účinok na os HPA

Bronchoprotektívny účinok a účinok na os hypotalamus-hypofýza-nadobličky (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) pri FF v porovnaní s FP alebo budezonidom (BUD) sa hodnotili v placebom kontrolovanej štúdii so skríženým dizajnom (*crossover*) a s opakovaným podávaním zvyšujúcej sa dávky (štúdia 203162) u 54 dospelých s astmou, charakterizovanou hyperreaktivitou dýchacích ciest a hodnotou FEV₁ ≥ 65 % referenčnej hodnoty. Pacienti boli randomizovaní na jedno alebo dve obdobia liečby, ktoré pozostávali z piatich fáz eskalácie dávky v 7-dňových intervaloch, a to FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramov/deň), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 mikrogramov/deň), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 mikrogramov/deň) alebo placeba. Po každej fáze eskalácie dávky sa hodnotil bronchoprotektívny účinok prostredníctvom hyperreaktivity dýchacích ciest po provokácii adenoín-5'-monofosfátom (AMP) (provokačná koncentrácia spôsobujúca ≥ 20 % pokles hodnoty FEV₁ [AMP PC20]) a vážená priemerná hladina kortizolu v plazme nameraná počas 24 hodín.

Napriec terapeutickými rozmedziami dávok schválenými na liečbu astmy boli hodnoty AMP PC20 (mg/ml) a supresie tvorby kortizolu (%) v uvedenom poradí: 81 až 116 mg/ml a 7 % až 14 % pri FF (100 až 200 mikrogramov/deň), 20 až 76 mg/ml a 7 % až 50 % pri FP (200 až 2 000 mikrogramov/deň) a 24 až 54 mg/ml a 13 % až 44 % pri BUD (400 až 1 600 mikrogramov/deň).

Pediatrická populácia

Astma

Účinnosť a bezpečnosť flutikazón-furoátu (FF)/vilanterolu (VI) podávaných jedenkrát denne v porovnaní s FF podávaným jedenkrát denne na liečbu astmy u pediatrických pacientov vo veku 5 -

11 rokov bola hodnotená v randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní počas 24 týždňov a 1-týždňového obdobia sledovania (HZA107116), ktoré zahŕňalo 673 pacientov s nekontrolovanou astmou na inhalačných kortikosteroidoch.

Všetky osoby dostávali pravidelnú liečbu astmy [inhalátor s krátkodobo pôsobiacimi beta-agonistami alebo krátkodobo pôsobiacimi muskarínovými antagonistami a inhalačné kortikosteroidy (ICS)] najmenej 4 týždne pred 1. vyšetrením. Pacienti boli symptomatickí (t. j. naďalej nekontrolovaní) počas danej liečby astmy.

Osoby boli liečené flutikazón-furoátom/vilanterolom 46/22 mikrogramov (337 pacientov) alebo flutikazón-furoátom 46 mikrogramov (336 pacientov). U dvoch pacientov, po jednom v každom ramene, nebolo možné stanoviť účinnosť.

Primárny cieľový ukazovateľ bol zmena oproti východiskovej hodnote, spriemerovaná od 1. do 12. týždňa liečebného obdobia, v rannom maximálnom výdychovom prietoku (morning peak expiratory flow, PEF) pred dávkou (t. j. minimálna hodnota), zaznamenávanom denne prostredníctvom pacientovho elektronického denníka (rozdiel medzi kombináciou FF/VI a FF). Zmena oproti východiskovej hodnote v percente 24-hodinových periód bez záchranného lieku počas 1. až 12. týždňa liečebného obdobia bola pridružený sekundárny cieľový ukazovateľ pre populáciu vo veku 5 - 11 rokov. Medzi FF/IV 46/22 mikrogramov a FF 46 mikrogramov neboli žiadne rozdiely v účinnosti (tabuľka 2). Počas tejto štúdie neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy.

Tabuľka 2: Výsledky primárneho a pridruženého sekundárneho cieľového ukazovateľa v HZA107116

1. až 12. týždeň	Flutikazón-furoát/vilanterol* n=336	Flutikazón-furoát* n=335
Primárny cieľový ukazovateľ		
Zmena oproti východiskovej hodnote v rannom PEF (l/min)		
LS priemerná zmena (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Rozdiel medzi liečbami (FF/VI vs FF) (95 % IS), p-hodnota	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Pridružený sekundárny cieľový ukazovateľ		
Zmena oproti východiskovej hodnote v percente 24-hodinových periód bez záchranného lieku		
LS priemerná zmena (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Rozdiel medzi liečbami (FF/VI vs FF) (95 % IS), p-hodnota	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Pacienti dostávali FF/VI 46/22 mikrogramov JD vs FF 46 mikrogramov JD

JD = jedenkrát denne, LS = metóda najmenších štvorcov (least squares), SE = štandardná chyba (standard error), IS = interval spoľahlivosti, n = počet účastníkov v analýze (všetci ITT (intent-to-treat, s úmyslom liečiť): 337 pre FF/VI a 336 pre FF)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť flutikazón-furoátu a vilanterolu podávaných inhalačne vo forme kombinácie flutikazón-furoát/vilanterol bola v priemere 15,2 % a 27,3 %, v uvedenom poradí. Perorálna biologická dostupnosť flutikazón-furoátu aj vilanterolu bola nízka, v priemere 1,26 % a < 2 %, v uvedenom poradí. Vzhľadom na nízku perorálnu biologickú dostupnosť je systémová expozícia flutikazón-furoátu a vilanterolu po inhalačnom podaní predovšetkým dôsledkom absorpcie inhalovanej dávky dodanej do pľúc.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa flutikazón-furoát aj vilanterol v rozsiahlej miere distribuujú s priemerným distribučným objemom v rovnovážnom stave 661 l a 165 l, v uvedenom poradí.

Flutikazón-furoát aj vilanterol sa slabo viažu na erytrocyty. V *in vitro* podmienkach bola väzba flutikazón-furoátu a vilanterolu na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme vysoká, v priemere

> 99,6 % a 93,9 %, v uvedenom poradí. U osôb s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nezistilo zníženie rozsahu väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro*.

Flutikazón-furoát a vilanterol sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp), predpokladá sa však, že súbežné podávanie flutikazón-furoátu/vilanterolu s inhibítormi P-gp pravdepodobne nezmení systémovú expozíciu flutikazón-furoátu ani vilanterolu, keďže oba sú dobre absorbovatelnými molekulami.

Biotransformácia

Na základe *in vitro* údajov sú hlavné metabolické cesty flutikazón-furoátu aj vilanterolu sprostredkované predovšetkým enzýmom CYP3A4.

Flutikazón-furoát sa primárne metabolizuje hydrolýzou S-fluórmetyl-karbotioátu na metabolity s významne zníženým kortikosteroidovým účinkom. Vilanterol sa primárne metabolizuje O-dealkyláciou na rôzne metabolity s významne zníženým β_1 - a β_2 -agonistickým účinkom.

Eliminácia

Po perorálnom podaní sa flutikazón-furoát u ľudí eliminoval predovšetkým metabolizmom, pričom jeho metabolity sa vylučovali takmer výhradne stolicou a < 1 % izotopom značenej dávky sa vylúčilo močom.

Po perorálnom podaní sa vilanterol eliminoval hlavne metabolizmom, s následným vylučovaním metabolitov, pričom v štúdií s izotopom značenou látkou perorálne podávanou ľuďom sa 70 % izotopom značenej dávky vylúčilo močom a 30 % sa vylúčilo stolicou. Zdanlivý plazmatický eliminačný polčas vilanterolu po jednorazovom inhalačnom podaní flutikazón-furoátu/vilanterolu bol v priemere 2,5 hodiny. Efektívny polčas kumulácie vilanterolu, stanovený na základe inhalačného podávania opakovaných 25 mg dávok vilanterolu, je 16,0 hodín u osôb s astmou a 21,3 hodiny u osôb s CHOCHP.

Pediatrická populácia

U dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších) sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu sa sledovali u detí vo veku od 5 do 11 rokov, ale nie je možné uviesť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 4.2). Farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť flutikazón-furoátu/vilanterolu u detí mladších ako 5 rokov neboli stanovené.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Vplyv veku na farmakokinetiku flutikazón-furoátu a vilanterolu sa stanovil v štúdiách fázy III zameraných na astmu a CHOCHP. U osôb s astmou sa nepreukázalo, že by vek (12 až 84 rokov) ovplyvňoval farmakokinetiku flutikazón-furoátu a vilanterolu.

Pre staršie osoby s astmou a staršie osoby s CHOCHP sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

Porucha funkcie obličiek

Klinická farmakologická štúdia s flutikazón-furoátom/vilanterolom ukázala, že ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nemala za následok významne vyššiu expozíciu flutikazón-furoátu alebo vilanterolu ani výraznejšie systémové účinky spojené s kortikosteroidmi alebo beta₂-agonistami v porovnaní so zdravými osobami.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Vplyv hemodialýzy sa nesledoval.

Porucha funkcie pečene

Po opakovanom podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu počas 7 dní došlo u osôb s poruchou funkcie pečene (stupňa A, B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými osobami k zvýšeniu systémovej expozície flutikazón-furoátu (až na trojnásobok, keď sa merala na základe $AUC_{(0-24)}$). Zvýšenie systémovej expozície flutikazón-furoátu u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa B Childovej-Pughovej klasifikácie; pri podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu 184/22 mikrogramov) sa v porovnaní so zdravými osobami spájalo s priemerným 34 % znížením hladiny koncentrácie kortizolu v sére. Systémová expozícia flutikazón-furoátu normalizovaná na dávku bola u osôb so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) podobná.

Po opakovanom podávaní flutikazón-furoátu/vilanterolu počas 7 dní nedošlo u osôb s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa A, B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) k významnému zvýšeniu systémovej expozície vilanterolu (C_{max} a AUC).

U osôb s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (vilanterol, 22 mikrogramov) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene (vilanterol, 12,5 mikrogramu) nemala kombinácia flutikazón-furoát/vilanterol klinicky významný vplyv na beta-adrenergné systémové účinky (srdcová frekvencia alebo hladina draslíka v sére) v porovnaní so zdravými osobami.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

U osôb s astmou bola odhadovaná hodnota $AUC_{(0-24)}$ flutikazón-furoátu u osôb pochádzajúcich z východnej Ázie, Japonska a juhovýchodnej Ázie (12 - 13 % osôb) v priemere o 33 % až 53 % vyššia v porovnaní s inými rasovými skupinami. Nepreukázalo sa však, že by sa vyššia systémová expozícia v tejto populácii spájala s vyšším účinkom na 24-hodinovú exkréciu kortizolu do moču. Predpokladá sa, že hodnota C_{max} vilanterolu bude v priemere o 220 až 287 % vyššia a hodnota $AUC_{(0-24)}$ bude porovnateľná u osôb ázijského pôvodu v porovnaní s osobami iných rasových skupín. Nepreukázalo sa však, že by táto vyššia hodnota C_{max} vilanterolu mala za následok klinicky významný vplyv na srdcovú frekvenciu.

Pohlavie, telesná hmotnosť a BMI

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov zo štúdie fázy III získaných od 1 213 osôb s astmou (712 žien) sa nepreukázalo, že by pohlavie, telesná hmotnosť alebo BMI (index telesnej hmotnosti) ovplyvňovali farmakokinetiku flutikazón-furoátu.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 856 osôb s astmou (500 žien) sa nepreukázalo, že by pohlavie, telesná hmotnosť alebo BMI ovplyvňovali farmakokinetiku vilanterolu.

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania v závislosti od pohlavia, telesnej hmotnosti alebo BMI.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologické a toxikologické účinky pozorované pri podávaní flutikazón-furoátu alebo vilanterolu v predklinických štúdiách boli rovnaké ako tie, ktoré sa typicky spájajú buď s glukokortikosteroidmi, alebo s beta₂-agonistami. Podávanie flutikazón-furoátu v kombinácii s vilanterolom neviedlo k významnej novej toxicite.

Genotoxicita a karcinogenita

Flutikazón-furoát

Flutikazón-furoát nebol genotoxický v štandardnom súbore štúdií a nebol karcinogénny v štúdiách s jeho celoživotným inhalačným podávaním potkanom a myšiam pri expozíciách podobných tým, ktoré sa dosahujú po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC.

Vilanterol-trifenatát

V štúdiách genetickej toxicity neboli vilanterol (vo forme alfa-fenylcinamátu) a kyselina trifenyloctová genotoxické, čo poukazuje na to, že vilanterol (vo forme trifenatátu) nepredstavuje genotoxické riziko pre ľudí.

Zhodne so zisteniami získanými pri iných beta₂-agonistoch sa v štúdiách s celoživotným inhalačným podávaním zistilo, že vilanterol-trifenatát mal proliferatívne účinky na reprodukčný systém samíc potkanov a myši a na hypofýzu potkanov. U potkanov sa pri expozícii 1,2-násobne vyššej a u myši pri expozícii 30-násobne vyššej ako je expozícia dosahovaná po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC, nezistilo zvýšenie výskytu tumorov.

Toxicita pre reprodukciu a vývin

Flutikazón-furoát

Účinky pozorované po inhalačnom podávaní flutikazón-furoátu v kombinácii s vilanterolom u potkanov boli podobné ako účinky pozorované po podávaní samotného flutikazón-furoátu. Flutikazón-furoát nebol teratogénny u potkanov ani u králikov, ale spomalil vývoj u potkanov a spôsobil potraty u králikov, keď bol podávaný v dávkach toxických pre gravidné samice. Nezistili sa žiadne účinky na vývoj u potkanov pri expozíciách, ktoré boli približne 3-násobne vyššie ako expozície dosahované po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC.

Vilanterol-trifenatát

Vilanterol-trifenatát nebol teratogénny u potkanov. V štúdiách s inhalačným podávaním králikom spôsobil vilanterol-trifenatát účinky podobné tým, ktoré sú pozorované pri podávaní iných beta₂-agonistov (rázštep podnebia, predčasné otvorenie očných viečok, zrastenie sternebra a ohnutie/malrotácia končatín). Pri subkutánnom podávaní sa nezistili žiadne účinky pri expozíciách 84-násobne vyšších ako sú expozície dosahované po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC.

Ani flutikazón-furoát, ani vilanterol-trifenatát nemali nežiaduce účinky na fertilitu alebo prenatalný a postnatalný vývoj u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25°C. Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Napíšte dátum, kedy sa má inhalátor zlikvidovať, na vyhradené miesto na štítku inhalátora. Tento dátum treba doplniť hneď, ako sa inhalátor vyberie z vaničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalátor Ellipta pozostáva zo svetlošedého korpusu, žltého krytu náustka a počítadla dávok a je zabalený vo vaničke z laminátovej fólie obsahujúcej vrecko so silikagélovým vysúšadlom. Vanička je uzatvorená odnímateľnou fóliou.

Inhalátor je viaczožková pomôcka zložená z polypropylénu, polyetylénu s vysokou hustotou, polyoxymetylénu, polybutyléntereftalátu, akrylonitrilbutadiénstyrénu, polykarbonátu a nehrdzavejúcej ocele.

Inhalátor obsahuje dva blistrové stripy z laminátovej hliníkovej fólie, ktoré dodajú celkovo 14 alebo 30 dávok (zásoba na 14 alebo 30 dní).

Veľkosti balenia obsahujú 14-dávkový alebo 30-dávkový inhalátor. Multibalenia obsahujú 3 x 30-dávkové inhalátory.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

EU/1/14/929/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. mája 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (BALENIA S JEDNÝM INHALÁTOROM)

92/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

flutikazón-furoát/vilanterol

2. LIEČIVÁ

Každá inhalovaná dávka obsahuje 92 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok.

14 dávok

30 dávok

1 inhalátor so 14 dávkami

1 inhalátor s 30 dávkami

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

JEDENKRÁT DENNE

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revinty ellipta 92:22

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

92/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
flutikazón-furoát/vilanterol

2. LIEČIVÁ

Každá inhalovaná dávka obsahuje 92 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok.
Multibalenie: 90 (3 inhalátory po 30) dávok

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

JEDENKRÁT DENNE
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Inhalačné použitie.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/929/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revinty ellipta 92:22

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (BALENIA S JEDNÝM INHALÁTOROM)

184/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
flutikazón-furoát/vilanterol

2. LIEČIVÁ

Každá inhalovaná dávka obsahuje 184 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok.

14 dávok

30 dávok

1 inhalátor so 14 dávkami

1 inhalátor s 30 dávkami

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

JEDENKRÁT DENNE

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehltajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revinty ellipta 184:22

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

184/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
flutikazón-furoát/vilanterol

2. LIEČIVÁ

Každá inhalovaná dávka obsahuje 184 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok.
Multibalenie: 90 (3 inhalátory po 30) dávok

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

JEDENKRÁT DENNE
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Inhalačné použitie.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/929/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revinty ellipta 184:22

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ VONKAJŠIA ŠKATUEKA (BEZ BLUE BOXU - LEN MULTIBALENIA)

92/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

flutikazón-furoát/vilanterol

2. LIEČIVÁ

Každá inhalovaná dávka obsahuje 92 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok

30 dávok

1 inhalátor s 30 dávkami

Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

JEDENKRÁT DENNE

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehltajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/929/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revinty ellipta 92:22

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ VONKAJŠIA ŠKATUEKA (BEZ BLUE BOXU - LEN MULTIBALENIA)

184/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

flutikazón-furoát/vilanterol

2. LIEČIVÁ

Každá inhalovaná dávka obsahuje 184 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok

30 dávok

1 inhalátor s 30 dávkami

Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

JEDENKRÁT DENNE

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehltajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/929/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revinty ellipta 184:22

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE VANIČKY

92/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 92/22 µg inhalačný prášok

flutikazón-furoát/vilanterol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Logo GSK

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Neotvárajte, pokým nebudete pripravený liek inhalovať.

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

14 dávok

30 dávok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE VANIČKY

184/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Revinty Ellipta 184/22 µg inhalačný prášok

flutikazón-furoát/vilanterol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Logo GSK

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Neotvárajte, pokiaľ nebudete pripravený liek inhalovať.

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

14 dávok

30 dávok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INHALÁTORA

92/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Revinty Ellipta 92/22 µg inhalačný prášok
flutikazón-furoát/vilanterol
Inhalačné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.
Zlikvidujte do:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

14 dávok
30 dávok

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INHALÁTORA

184/22 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Revinty Ellipta 184/22 µg inhalačný prášok
flutikazón-furoát/vilanterol
Inhalačné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.
Zlikvidujte do:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

14 dávok
30 dávok

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Revinty Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok Revinty Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

flutikazón-furoát/vilanterol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Revinty Ellipta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Revinty Ellipta
3. Ako používať Revinty Ellipta
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revinty Ellipta
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Podrobné pokyny na použitie

1. Čo je Revinty Ellipta a na čo sa používa

Revinty Ellipta obsahuje dve liečivá: flutikazón-furoát a vilanterol. K dispozícii sú dve odlišné sily (sila znamená množstvo liečiva v lieku) Revinty Ellipta: flutikazón-furoát 92 mikrogramov/vilanterol 22 mikrogramov a flutikazón-furoát 184 mikrogramov/vilanterol 22 mikrogramov.

Sila 92/22 mikrogramov sa používa na pravidelnú liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (**CHOCHP**) u dospelých a **astmy** u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Sila 184/22 mikrogramov sa používa na liečbu **astmy** u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Sila 184/22 mikrogramov nie je schválená na liečbu CHOCHP.

Revinty Ellipta sa má používať každý deň a nielen vtedy, keď máte dýchacie ťažkosti alebo iné príznaky CHOCHP a astmy. Nemá sa používať na zmiernenie náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo piskotov (pískavého dýchania). Ak dostanete tento druh záchvatu, musíte použiť inhalátor s rýchlo pôsobiacim liekom (napríklad so salbutamolom). Ak nemáte inhalátor s rýchlo pôsobiacim liekom, kontaktujte svojho lekára.

Flutikazón-furoát patrí do skupiny liekov nazývaných kortikosteroidy, ktoré sa často nazývajú jednoducho steroidy. Kortikosteroidy zmiernujú zápal. Zmenšujú opuch a podráždenie stien malých dýchacích ciest v pľúcach, a tým postupne zmiernujú dýchacie ťažkosti. Kortikosteroidy taktiež pomáhajú predchádzať záchvatom astmy a zhoršeniu CHOCHP.

Vilanterol patrí do skupiny liekov nazývaných dlhodobopôsobiace bronchodilatanciá. Uvoľňuje svaly malých dýchacích ciest v pľúcach. Tým pomáha otvoriť dýchacie cesty a uľahčuje prúdenie vzduchu do pľúc a z pľúc. Keď sa užíva pravidelne, pomáha udržiavať dýchacie cesty otvorené.

Keď budete tieto dve liečivá spolu užívať pravidelne, pomôžu vám udržiavať vaše dýchacie ťažkosti pod lepšou kontrolou ako keď sa užíva iba jedno z týchto liečiv.

Astma je závažné, dlhotrvajúce pľúcne ochorenie, pri ktorom dochádza k stiahnutiu (*bronchokonstrikcia*), k opuchu a podráždeniu (*zápal*) svalov obklopujúcich malé dýchacie cesty. Príznaky sa objavujú a ustupujú a zahŕňajú namáhavé dýchanie, piskoty, pocit zovretia hrudníka a kašeľ. Preukázalo sa, že Revinty Ellipta znižuje počet astmatických záchvatov a príznakov astmy.

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je závažné, dlhotrvajúce pľúcne ochorenie, pri ktorom dochádza k zápalu a k zhrubnutiu stien dýchacích ciest. Príznaky zahŕňajú namáhavé dýchanie, kašeľ, neprijemný pocit na hrudníku a vykašliavanie hlienu. Preukázalo sa, že Revinty Ellipta znižuje počet vzplanutí príznakov CHOCHP.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Revinty Ellipta

Nepoužívajte Revinty Ellipta

- ak ste **alergický** na flutikazón-furoát, vilanterol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
Ak si myslíte, že sa vás uvedené týka, **nepoužívajte Revinty Ellipta**, pokým sa neporadíte so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Revinty Ellipta, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte **ochorenie pečene**, keďže môžete mať vyššiu pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Ak máte stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene, váš lekár obmedzí vašu dávku na nižšiu silu Revinty Ellipta (92/22 mikrogramov jedenkrát denne).
- ak máte **problémy so srdcom** alebo **vysoký krvný tlak**.
- ak máte tuberkulózu (TBC) pľúc, alebo akékoľvek dlhotrvajúce alebo neliečené infekcie.
- ak vám niekedy bolo povedané, že máte cukrovku alebo vysokú hladinu cukru v krvi.
- ak máte **problémy so štítnou žľazou**.
- ak máte **nízkú hladinu draslíka** v krvi.
- ak sa u vás vyskytne rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia.

Ak si myslíte, že sa vás niečo z uvedeného týka, **poradte sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete používať tento liek.

Počas používania Revinty Ellipta

Náhle dýchacie ťažkosti

Ak u vás dôjde k zvieraniu na hrudníku, kašľu, piskotom alebo dýchavičnosti hneď po použití inhalátora Revinty Ellipta:

prestaňte tento liek používať a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, pretože môžete mať závažný stav nazývaný paradoxný bronchospazmus.

- Ak sa u vás vyskytne rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, skontaktujte sa so svojim lekárom.
- Ak sa u vás vyskytne zvýšený smäd, časté močenie alebo nevysvetliteľná únava (prejav vysokej hladiny cukru v krvi), skontaktujte sa so svojim lekárom.

Infekcia pľúc

Ak tento liek používate na CHOCHP, môžete mať zvýšené riziko vzniku infekcie pľúc nazývanej pneumónia. Informácie o príznakoch, na ktoré si musíte dávať pozor počas používania tohto lieku, si pozrite v časti 4. Ak u vás vznikne ktorýkoľvek z uvedených príznakov, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Deti a dospelujúci

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 12 rokov na liečbu astmy, ani deťom a dospelujúcim akéhokoľvek veku na liečbu CHOCHP.

Iné lieky a Revinty Ellipta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak si nie ste istým tým, čo váš liek obsahuje, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok tohto lieku, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Medzi takéto lieky patria:

- lieky nazývané betablokátory, napríklad metoprolol, ktoré sa používajú na liečbu **vysokého krvného tlaku** alebo **problémov so srdcom**.
- ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu **plesňových infekcií**.
- ritonavir alebo kobicistat, ktoré sa používajú na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom HIV**.
- dlhodobo pôsobiace agonisty beta₂-adrenergických receptorov, napríklad salmeterol.

Ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár vás možno bude chcieť pozorne sledovať, ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, pretože môžu zvýšiť výskyt vedľajších účinkov Revinty Ellipta.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Ak ste tehotná, nepoužívajte tento liek, pokiaľ vám váš lekár nepovie, že ho môžete používať.

Nie je známe, či zložky tohto lieku môžu prejsť do materského mlieka. **Ak dojčíte, musíte sa so svojim lekárom poradiť** predtým, ako začnete používať Revinty Ellipta. Nepoužívajte tento liek, ak dojčíte, pokiaľ vám váš lekár nepovie, že ho môžete používať.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by tento liek ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Revinty Ellipta obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

3. Ako používať Revinty Ellipta

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Astma

Odporúčaná dávka na liečbu astmy je jedna inhalácia (92 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu) jedenkrát denne každý deň v rovnakom čase.

Ak máte ťažkú formu astmy, váš lekár môže rozhodnúť, že budete užívať jednu inhaláciu z inhalátora s vyššou silou (184 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu). Táto dávka sa má tiež užívať jedenkrát denne každý deň v rovnakom čase.

CHOCHP

Odporúčaná dávka na liečbu CHOCHP je jedna inhalácia (92 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu) jedenkrát denne každý deň v rovnakom čase.

Vyššia sila Revinty Ellipta (184 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu) nie je vhodná na liečbu CHOCHP.

Revinty Ellipta je určený na perorálnu (ústami) inhaláciu.

Revinty Eliipta používajte každý deň v rovnakom čase, keďže účinkuje počas 24 hodín.

Je veľmi dôležité, aby ste tento liek používali každý deň podľa pokynov vášho lekára. Pomôže vám to zostať bez príznakov počas celého dňa a noci.

Revinty Eliipta sa nemá používať na zmiernenie náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo piskotov.

Ak dostanete tento druh záchvatu, musíte použiť inhalátor s rýchlo pôsobiacim liekom (napríklad so salbutamolom).

Ak budete mať pocit, že máte dýchavičnosť alebo piskoty častejšie ako zvyčajne, alebo ak budete váš inhalátor s rýchlo pôsobiacim liekom používať častejšie ako zvyčajne, navštívte svojho lekára.

Ako používať Revinty Eliipta

Úplné informácie si pozrite v „Podrobných pokynoch na použitie“ uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie pre používateľa.

Revinty Eliipta je určený na perorálnu inhaláciu. Nie je potrebné, aby ste Revinty Eliipta pripravili na použitie špeciálnym spôsobom, dokonca ani vtedy, keď ho budete používať prvýkrát.

Ak sa vaše príznaky nezlepšia

Ak sa vaše príznaky (dýchavičnosť, piskoty, kašeľ) nezlepšia, alebo ak sa zhoršia, alebo ak budete váš inhalátor s rýchlo pôsobiacim liekom používať častejšie:

čo najskôr sa skontaktujte so svojim lekárom.

Ak použijete viac Revinty Eliipta, ako máte

Ak náhodne použijete väčšie množstvo Revinty Eliipta, ako vám nariadil váš lekár, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Ak je to možné, ukážte im inhalátor, balenie alebo túto písomnú informáciu pre používateľa. Môžete spozorovať, že vám srdce bije rýchlejšie ako zvyčajne, že sa chvejete alebo že máte bolesť hlavy.

Ak ste množstvo väčšie, ako vám nariadil váš lekár, užívali dlhší čas, je zvlášť dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom alebo lekárnikom. Je to kvôli tomu, že väčšie dávky Revinty Eliipta môžu znížiť množstvo steroidných hormónov, ktoré sa prirodzene tvoria v tele.

Ak zabudnete použiť Revinty Eliipta

Neinhalujte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Stačí, ak vašu ďalšiu dávku užijete vo zvyčajnom čase.

Ak sa u vás objavia piskoty alebo dýchavičnosť, alebo ak sa u vás vyvinú akékoľvek ďalšie príznaky astmatického záchvatu, **použite váš inhalátor s rýchlo pôsobiacim liekom** (napr. so salbutamolom) a potom vyhľadajte lekársku pomoc.

Neprestaňte používať Revinty Eliipta bez odporúčania

Tento liek používajte tak dlho, ako vám odporučil váš lekár. Bude účinkovať len dovtedy, dokedy ho budete používať. Neprestaňte ho používať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, dokonca ani vtedy, keď sa budete cítiť lepšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Alergické reakcie sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov po použití Revinty Elliípta, **prestaňte tento liek užívať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

- kožná vyrážka (*žihľavka*) alebo začervenanie kože
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*)
- objavenie sa silných piskotov, kašľa alebo ťažkostí s dýchaním
- náhly pocit slabosti alebo točenia hlavy (čo môže viesť ku kolapsu alebo k strate vedomia)

Náhle dýchacie ťažkosti

Náhle dýchacie ťažkosti po použití Revinty Elliípta sú zriedkavé.

Ak u vás dôjde k zhoršeniu dýchania alebo piskotov okamžite po použití tohto lieku, **prestaňte tento liek užívať a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Pneumónia (infekcia pľúc) (častý vedľajší účinok, môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Ak sa u vás počas používania Revinty Elliípta objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **povedzte to svojmu lekárovi** - mohli by to byť príznaky infekcie pľúc:

- horúčka alebo triaška
- zvýšená tvorba hlienu, zmena farby hlienu
- zhoršený kašeľ alebo zhoršené dýchacie ťažkosti

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- bežné nachladnutie

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- bolestivé, vyvýšené škvrny v ústach alebo v hrdle spôsobené kvasinkovou infekciou (*kandidóza*). Vypláchnutie úst vodou ihneď po použití Revinty Elliípta môže pomôcť zabrániť vzniku tohto vedľajšieho účinku.
- zápal pľúc (*bronchitída*)
- infekcia prinosových dutín alebo hrdla
- chrípka
- bolesť a podráždenie v zadnej časti úst alebo hrdla
- zápal prinosových dutín
- svrbenie v nose, nádcha alebo upchatý nos
- kašeľ
- poruchy hlasu
- zoslabnutie kostí vedúce k zlomeninám
- bolesť žalúdka
- bolesť chrbta
- vysoká teplota (*horúčka*)
- bolesť kĺbov
- svalové kŕče

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- nepravidelný tep srdca
- rozmazané videnie
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (*hyperglykémia*)

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- rýchlejšia srdcová činnosť (*tachykardia*)
- búšenie srdca (*palpitácie*)
- chvenie rúk
- úzkosť

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revinty Ellipta

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, vaničke a inhalátore po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Inhalátor uchovávajú vo vnútri uzatvorenej vaničky na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z nej až tesne pred prvým použitím. Po otvorení vaničky sa inhalátor môže používať najviac 6 týždňov, počínajúc od dátumu otvorenia vaničky. Napíšte dátum, kedy sa má inhalátor zlikvidovať, na vyhradené miesto na štítku inhalátora. Tento dátum treba doplniť hneď, ako sa inhalátor vyberie z vaničky.

Uchovávajú pri teplote do 25 °C.

Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, **treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.**

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revinty Ellipta obsahuje

- Liečivá sú flutikazón-furoát a vilanterol.
- 92/22 µg dávka: každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalovanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 92 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).
- 184/22 µg dávka: každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalovanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 184 mikrogramov flutikazón-furoátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu)
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 pod „Relvar Ellipta obsahuje laktózu“) a stearát horečnatý.

Ako vyzerá Revinty Ellipta a obsah balenia

Revinty Ellipta je dávkovaný inhalačný prášok.

Inhalátor Ellipta pozostáva zo svetlošedého inhalátora so žltým krytom náustka a počítadlom dávok. Je zabalený vo vaničke z laminátovej fólie s odnímateľným fóliovým viečkom. Vanička obsahuje vrecko s vysúšadlom na zníženie vlhkosti v balení. Po otvorení viečka vaničky vysúšadlo zlikvidujte - nejezte ho, ani ho neinhaliujte. Inhalátor sa nemusí uchovávať vo vaničke z laminátovej fólie po tom, ako z nej bol vybratý.

Revinty Ellipta je dostupný v baleniach s jedným inhalátorom obsahujúcim 14 alebo 30 dávok (zásoba na 14 alebo 30 dní) a v multibaleniach obsahujúcich 90 (3 inhalátory po 30) dávok (zásoba na 90 dní). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

Guidotti Hellas A.E.
Τηλ. +30 210 8316111-13

España

FAES FARMA, S.A.
Tel: + 34 900 460 153
aweber@faes.es

France

MENARINI France
Tél: + 33 (0)1 45 60 77 20

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

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

BIAL, Portela & Ca. SA.
Tel: + 351 22 986 61 00
info@bial.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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

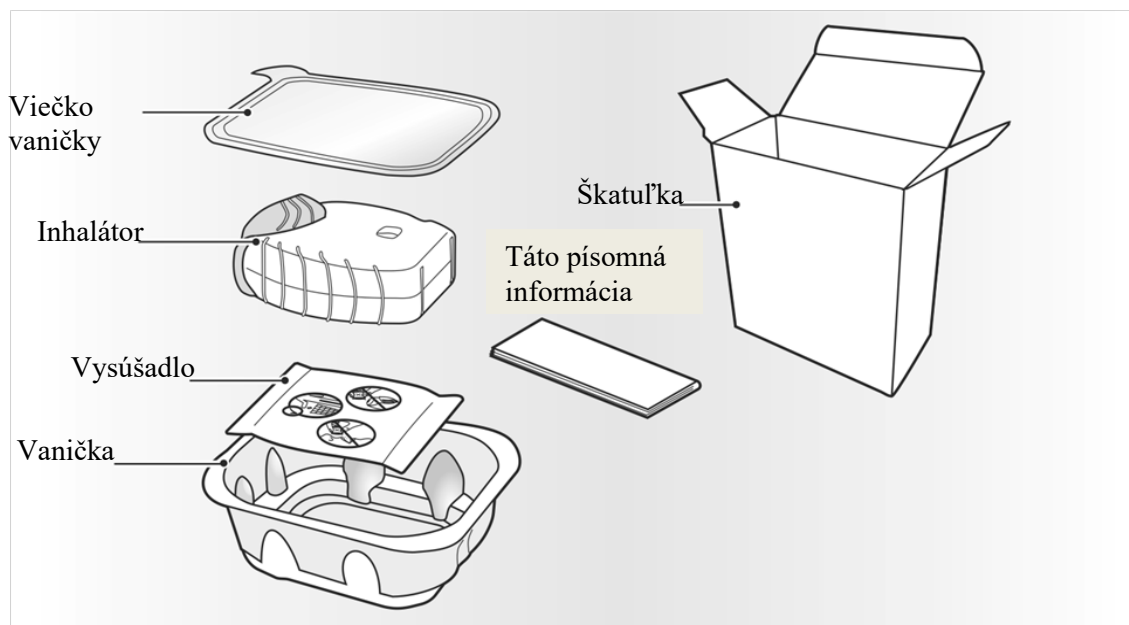
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Podrobné pokyny na použitie

Čo je inhalátor Ellipta?

Pred prvým použitím Revinty Ellipta nemusíte skontrolovať, či správne funguje, ani ho nemusíte špeciálnym spôsobom pripraviť na použitie. Stačí, ak budete postupovať podľa podrobných pokynov na použitie.

Škatuľka s vaším inhalátorom Revinty Ellipta obsahuje



Inhalátor je zabalený vo vaničke. **Neotvárajte vaničku, pokiaľ nebudete pripravený začať používať váš liek.** Keď budete pripravený použiť váš inhalátor, odlúpnite viečko, aby ste otvorili vaničku. Vanička obsahuje vrecko s **vysúšadlom** na zníženie vlhkosti. Toto vrecko s vysúšadlom zlikvidujte - **neotvárajte ho, jeho obsah nejedzte ani neinhaliujte.**



Keď inhalátor vyberiete z vaničky, bude v polohe „zatvorený“. **Neotvárajte inhalátor, pokiaľ nebudete pripravený inhalovať dávku lieku.** Po otvorení vaničky dopíšete dátum na vyhradené miesto na štítku inhalátora vedľa označenia „Zlikvidujte do“. Dátum „Zlikvidujte do“ je 6 týždňov od dátumu, keď ste otvorili vaničku. Po tomto dátume sa inhalátor už viac nemá používať. Vanička sa po prvom otvorení môže zlikvidovať.

Ak je inhalátor uchovávaný v chladničke, nechajte ho aspoň jednu hodinu pred použitím zohriať na izbovú teplotu.

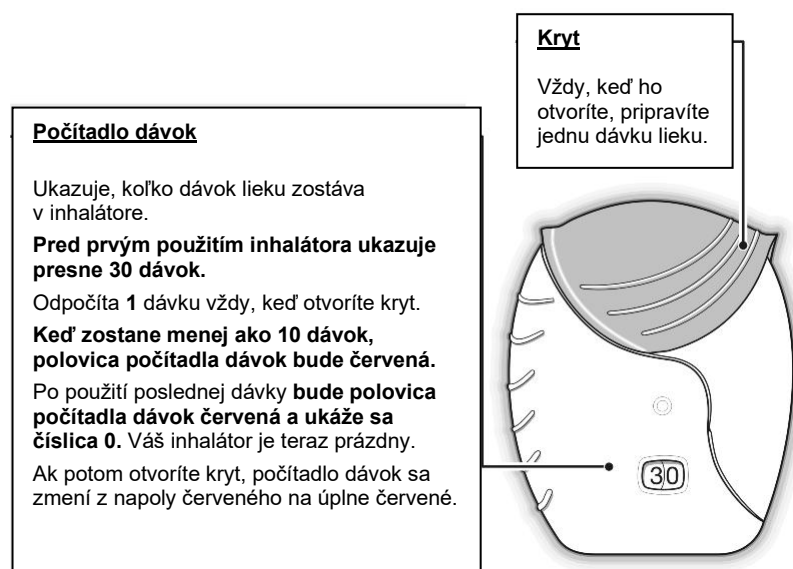
Nižšie uvedené podrobné pokyny na použitie 30-dávkového inhalátora Ellipta (zásoba na 30 dní) platia aj pre 14-dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 14 dní).

1. Prečítajte si nasledujúce informácie predtým, ako inhalátor začnete používať

Ak kryt otvoríte a zatvoríte bez inhalovania lieku, dávku vyplytváte.

Vyplytvaná dávka sa bezpečne zadrží vo vnútri inhalátora, ale už viac nebude k dispozícii.

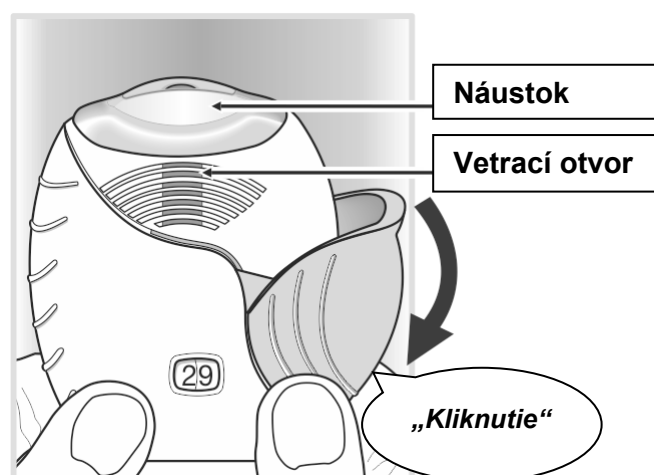
V jednej inhalácii nie je možné náhodne užiť liek navyše alebo dvojnásobnú dávku.



2. Pripravte dávku

Počkajte s otvorením krytu, kým nebudete pripravený inhalovať vašu dávku. Inhalátorom netraste.

Posúvajte kryt smerom nadol, až kým nebudete počuť „kliknutie“.



Teraz je váš liek pripravený na inhaláciu.

Počítadlo dávok to potvrdí odpočítaním 1 dávky.

- **Ak počítadlo dávok neodpočíta dávku, keď začujete „kliknutie“, inhalátor neuvolní dávku.** Vezmite ho späť k lekárnikovi a poraďte sa s ním.

3. Inhalujte váš liek

- Držte inhalátor mimo úst a zároveň vydýchnite čo najviac, ako je to možné bez námahy. **Nevydychujte** do inhalátora.
- Vložte si náustok medzi pery a pevne ho obomknite perami. **Nezakrývajte** vetracie otvory prstami.



Vaše pery priliehajú k vytvarovanému náustku na inhalovanie.

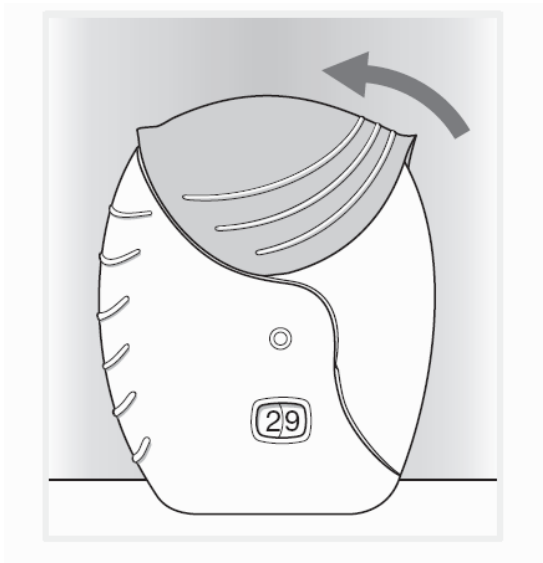
Nezakrývajte vetracie otvory prstami.

- Jedenkrát dlho, plynule a hlboko vdýchnite. Zadržte dych tak dlho, ako je to možné (aspoň 3 - 4 sekundy).
- **Vyberte si inhalátor z úst.**
- **Pomaly a jemne vydýchnite.**

Nemusíte pocítiť chuť či prítomnosť lieku, dokonca ani vtedy, keď inhalátor správne použijete. Ak chcete očistiť náustok, použite **suchú papierovú vreckovku predtým**, ako kryt zatvoríte.

4. Zatvorte inhalátor a vypláchnite si ústa

- **Posúvajte kryt smerom nahor kým to pôjde, aby ste zakryli náustok.**



- **Po použití inhalátoru si ústa vypláchnite vodou a vodu vypl'ujte.**
Zníži sa tým pravdepodobnosť vzniku kandidózy (kvasinkovej infekcie) ústnej dutiny a hrdla ako vedľajších účinkov.