

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Relvar Ellipta 92 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje dávku (dávka, která vychází z náustku) 92 mikrogramů flutikason-furoátu a 22 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu). To odpovídá dávkované dávce 100 mikrogramů flutikason-furoátu a 25 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna dávka obsahuje přibližně 25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci

Bílý prášek ve světle šedém inhalátoru (Ellipta) se žlutým krytem náustku a počítadlem dávek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Astma

Přípravek Relvar Ellipta je indikován k pravidelné léčbě astmatu u dospělých a dospívajících od 12 let, kde je vhodné použití kombinovaného léčivého přípravku (agonista beta₂-receptorů s dlouhodobým účinkem a inhalační kortikosteroid):

- Pacienti, kteří nejsou dostatečně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a kteří jako „léčbu v případě potřeby“ inhalují krátkodobě působící agonisty beta₂-receptorů.
- Pacienti adekvátně kontrolováni kombinací inhalačního kortikosteroidu a agonisty beta₂-receptorů s dlouhodobým účinkem.

CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc)

Přípravek Relvar Ellipta je indikován k symptomatické léčbě dospělých pacientů s CHOPN s FEV₁ < 70 % náležitých normálních hodnot (po podání bronchodilatancia) s anamnézou exacerbací navzdory pravidelné bronchodilatační léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Astma

Pacientům s astmatem má být podána síla přípravku Relvar Ellipta obsahující dávku flutikason-furoátu (FF) odpovídající závažnosti jejich onemocnění. Předepisující lékař by si měl být vědom, že u pacientů s astmatem má 100 mikrogramů flutikason-furoátu (FF) podávaných jednou denně podobný účinek jako flutikason-propionát (FP) v dávce 250 mikrogramů podávaný dvakrát denně. Zatímco FF v dávce 200 mikrogramů podávaný jednou denně pak má podobný účinek jako FP v dávce 500 mikrogramů podávaný dvakrát denně.

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Úvodní dávku jednu inhalaci přípravku Relvar Ellipta 92/22 mikrogramů jednou denně je třeba zvážit u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, kteří potřebují nízkou až středně vysokou dávku inhalačního kortikosteroidu v kombinaci s dlouhodobě působícím agonistou beta₂-receptorů. Pokud není onemocnění při podávání přípravku Relvar Ellipta 92/22 mikrogramů dostatečně kontrolováno, lze dávku zvýšit na 184/22 mikrogramů, což může vést ke zlepšení kontroly příznaků astmatu.

Pacienti by měli být pravidelně kontrolováni lékařem, aby síla flutikason-furoátu/vilanterolu, kterou používají, zůstávala optimální a byla měněna pouze na základě lékařského doporučení. Dávku je třeba titrovat na nejnižší možnou dávku, která bude účinná při udržování kontroly příznaků onemocnění.

Přípravek Relvar Ellipta 184/22 mikrogramů je třeba zvážit u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, kteří vyžadují vyšší dávky inhalačního kortikosteroidu v kombinaci s dlouhodobě působícím agonistou beta₂-receptorů.

Pacienti obvykle zaznamenají zlepšení plicních funkcí v průběhu 15 minut po inhalaci přípravku Relvar Ellipta. Pacient by však měl být informován, že pravidelné denní užívání je nezbytné k udržení kontroly příznaků astmatu, a léčba by měla pokračovat i v případě, že nemá žádné příznaky.

Pokud se příznaky objeví v období mezi dávkami, je třeba k okamžité úlevě použít inhalačního agonistu beta₂-receptorů s krátkodobým účinkem.

Děti mladší 12 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Relvar Ellipta u dětí mladších 12 let nebyla v indikaci astmatu stanovena.

Přípravek Relvar Ellipta nemá být používán dětmi mladšími 12 let. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

CHOPN

Dospělí ve věku 18 let a starší

Jedna inhalace přípravku Relvar Ellipta 92/22 mikrogramů jednou denně.

Přípravek Relvar Ellipta 184/22 mikrogramů není indikován k léčbě pacientů s CHOPN. Není zde žádný další prospěch z dávky 184/22 mikrogramů ve srovnání s dávkou 92/22 mikrogramů a existuje potenciální možnost zvýšení rizika pneumonie a systémových nežádoucích účinků spojených s kortikosteroidy (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti zaznamenají zlepšení plicních funkcí obvykle v průběhu 16 – 17 minut po inhalaci přípravku Relvar Ellipta.

Pediatrická populace

U pediatrické populace (mladší 18 let) neexistují žádné relevantní důvody pro užívání přípravku Relvar Ellipta v indikaci CHOPN.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Studie u jedinců s lehkou, středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater prokázaly zvýšení systémové expozice flutikason-furoátu (C_{max} i AUC) (viz bod 5.2).

Opatrnost je třeba při léčbě pacientů s poruchou funkce jater, u kterých může být vyšší riziko systémových nežádoucích účinků souvisejících s podáváním kortikosteroidů.

U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater je maximální dávka 92/22 mikrogramů (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Relvar Ellipta je určen pouze k inhalačnímu podání.

Přípravek je třeba podávat každý den ve stejnou dobu.

Konečné rozhodnutí o tom, zda se přípravek bude podávat ráno nebo večer, je třeba ponechat na uvážení lékaře.

Po inhalaci by si pacient měl vypláchnout ústa vodou, aniž by vodu polykal.

Pokud dojde k vynechání dávky, následující dávku je třeba použít následující den v obvyklý čas.

Pokud je přípravek uchovávan v chladničce, je třeba inhalátor nechat před použitím zahřát na pokojovou teplotu alespoň jednu hodinu před podáním.

Při prvním použití inhalátoru není nutné kontrolovat, zda účinkuje správně, a připravovat ho zvláštním způsobem k použití. Má být postupováno podle podrobného návodu.

Inhalátor Ellipta je uložený v ochranné vaničce obsahující sáček s vysoušedlem, který snižuje vlhkost. Sáček s vysoušedlem je třeba vyhodit, sáček s vysoušedlem se neotevřívá, neinhaluje ani nejí.

Pacient má být poučen, aby vaničku neotevřel dříve, než bude připraven k inhalaci dávky.

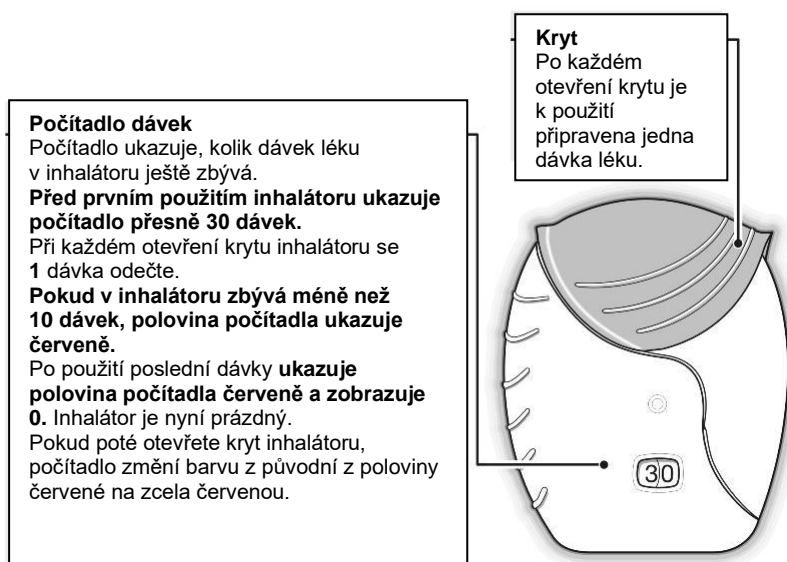
Inhalátor je po vyjmutí z vaničky v „uzavřené“ pozici. Označení „Spotřebujte do“ vyjadřuje datum, které by mělo být zapsáno do štítku inhalátoru. Datum „Spotřebujte do“ je 6 týdnů od data otevření vaničky. Po tomto datu se již nemá inhalátor dále používat. Vanička může být znehodnocena po prvním otevření.

Podrobný návod k použití pro 30dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 30 dní) uvedený níže lze rovněž použít pro 14dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 14 dní).

Návod k použití

1. Před použitím si přečtěte následující instrukce

Pokud se kryt inhalátoru otevře a zavře bez toho, že by došlo k inhalaci léku, dojde ke ztrátě dávky. Ztracená dávka zůstane bezpečně uzavřená v inhalátoru, ale nebude již dostupná k inhalaci. Při jedné inhalaci není možné náhodně použít dávku navíc ani dvojitou dávku.

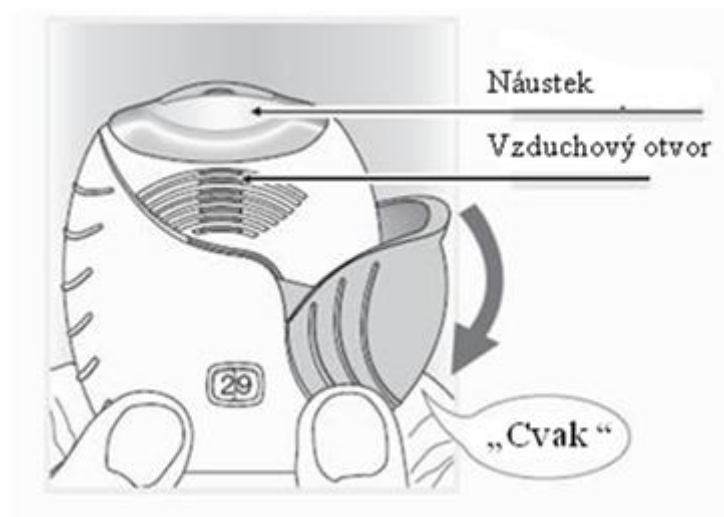


2. Připravte dávku

Pokud jste připraven(a) k inhalaci dávky, otevřete kryt inhalátoru. S inhalátorem se nesmí třást.

Stahujte kryt dolů, dokud neuslyšíte „cvaknutí“. Lék je nyní připraven k inhalaci.

Počítadlo dávek pro potvrzení odečetlo 1 dávku. Pokud počítadlo neodečte dávku v okamžiku, kdy uslyšíte „cvaknutí“, inhalátor neumožní inhalaci léku a vezměte jej proto zpět k lékárníkovi, aby Vám poradil.



3. Jak se lék inhaluje

Držte inhalátor dále od úst, a co nejvíce vydechněte, jak je Vám pohodlné. Avšak nevydechujte do inhalátoru.

Vložte náustek mezi rty a pevně jej svými rty stiskněte. Neblokujte během užívání vzduchové otvory prsty.

- Jednou se dlouze, rovnoměrně a zhluboka nadechněte. Zadržte dech po co nejdelší dobu (alespoň 3 – 4 sekundy).

- Vyměte inhalátor z úst.
- Pomalu a lehce vydechněte.



Chuť prášku, ani jeho přítomnost na jazyku nemusí být cítit, i když byl inhalátor použit správně.

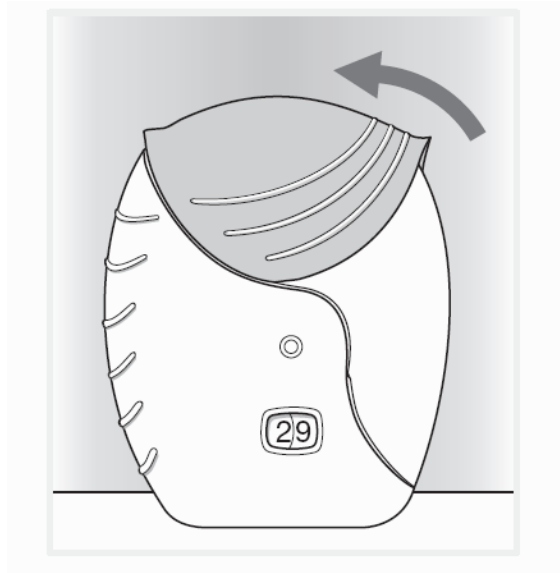
Náustek inhalátoru můžete očistit, otřete jej před uzavřením krytu suchým kapesníkem.

4. Uzavřete inhalátor a vypláchněte ústa

Vysuňte kryt zpět nahoru co nejvíce, až je náustek zakrytý.

Po použití inhalátoru si vypláchněte ústa vodou, nepolykejte ji.

To sníží pravděpodobnost, že dojde k rozvoji nežádoucích účinků v podobě moučnický v ústech nebo v krku.



4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zhoršení onemocnění

Kombinace flutikason-furoát/vilanterol se nesmí používat k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutní exacerbace CHOPN, při kterých je nutné podání krátkodobě působícího bronchodilatancia. Častější používání krátkodobě působících bronchodilatancií k úlevě od příznaků ukazuje na zhoršení kontroly onemocnění a pacient by měl být vyšetřen lékařem.

Pacient by neměl ukončovat terapii kombinací flutikason-furoát/vilanterol u astmatu ani CHOPN bez lékařského dohledu, protože příznaky se mohou po přerušení léčby vrátit.

V průběhu léčby kombinací flutikason-furoát/vilanterol se mohou objevit nežádoucí účinky související s astmatem a exacerbací onemocnění. Pacienti by měli být vyzváni, aby pokračovali v léčbě, ale aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud příznaky astmatu zůstanou nekontrolované nebo pokud se po zahájení léčby přípravkem Relvar Ellipta zhorší.

Paradoxní bronchospasmus

Paradoxní bronchospasmus se může projevit okamžitým zhoršením sípotu po podání dávky. Bronchospasmus je třeba léčit okamžitě podáním krátkodobě působícího inhalačního bronchodilatancia. Léčbu přípravkem Relvar Ellipta je třeba okamžitě ukončit, pacienta vyšetřit a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

Kardiovaskulární účinky

Při podávání sympatomimetických léčivých přípravků, včetně přípravku Relvar Ellipta, se mohou objevit kardiovaskulární nežádoucí účinky, jako srdeční arytmie, např. supraventrikulární tachykardie a extrasystoly. V klinické studii kontrolované placebem nebylo u pacientů se středně těžkou CHOPN a anamnézou nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění, užívajících flutikason-furoát/vilanterol pozorováno zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod ve srovnání s placebem (viz bod 5.1). Flutikason-furoát/vilanterol má být však používán s opatrností u pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním nebo poruchami srdečního rytmu, tyreotoxikózou, nekorigovanou hypokalémií nebo u pacientů s predispozicí k nízkým hladinám draslíku v séru.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater je třeba používat dávku 92/22 mikrogramů a pacienty pečlivě sledovat s ohledem na možné systémové nežádoucí účinky spojené s podáváním kortikosteroidů (viz bod 5.2).

Systémové účinky kortikosteroidů

Systémové účinky se mohou objevit u jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu, zejména při podávání vysokých dávek předepisovaných po dlouhou dobu. Tyto účinky jsou mnohem méně pravděpodobné než u perorálních kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, adrenální supresi, snížení minerální kostní denzity, růstovou retardaci u dětí a dospívajících, kataraktu a glaukomu a vzácněji různé psychologické nebo behaviorální účinky, včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agresivity (zejména u dětí).

Kombinaci flutikason-furoát/vilanterol je třeba podávat s opatrností u pacientů s plicní tuberkulózou nebo u pacientů s chronickou nebo neléčenou infekcí.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo

odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Hyperglykemie

U diabetiků byly zaznamenány případy zvýšení hladiny glukózy v krvi, což je třeba zvážit při předepisování přípravku pacientům s diabetes mellitus v anamnéze.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Pneumonie u pacientů s astmatem

Incidence pneumonie u pacientů s astmatem byla častá při vyšší dávce. Incidence pneumonie u pacientů s astmatem užívajících kombinaci flutikason-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramů byla numericky vyšší ve srovnání s incidencí zaznamenanou u pacientů léčených kombinací flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů nebo placebem (viz bod 4.8). Žádné rizikové faktory nebyly zaznamenány.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinicky významné lékové interakce zprostředkované kombinací flutikason-furoát/vilanterol při klinických dávkách jsou považovány za nepravděpodobné z důvodu nízkých plazmatických koncentrací dosahovaných po inhalaci.

Interakce s betablokátory

Blokátory beta₂-adrenergních receptorů mohou účinky agonistů beta₂-adrenergních receptorů oslabit nebo antagonistovat. Současného podávání neselektivních i selektivních blokátorů beta₂-adrenergních receptorů je třeba se vyvarovat, pokud pro jejich použití není závažný důvod.

Interakce s inhibitory CYP3A4

Obě látky, flutikason-furoát i vilanterol, jsou rychle odstraňovány při prvním průchodu játry výraznou metabolizací, která je zprostředkována jaterním enzymem CYP3A4.

Při společném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, ritonavir, přípravky obsahující kobicistat) je třeba opatrnosti, protože je zde riziko zvýšení systémové expozice flutikason-furoátu i vilanterolu. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. U zdravých jedinců byla provedena studie lékových interakcí s CYP3A4 po opakované dávce s kombinací flutikason-furoát/vilanterol (184/22 mikrogramů) a silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem (400 mg). Společné podání zvýšilo průměrné $AUC_{(0-24)}$ flutikason-furoátu o 36 % a C_{max} flutikason-furoátu o 33 %. Zvýšení expozice flutikason-furoátu bylo spojeno s 27 % snížením váženého průměru sérových hladin kortizolu za 0 – 24 hodin. Společné podávání zvýšilo průměrné $AUC_{(0-t)}$ vilanterolu o 65 % a C_{max} vilanterolu o 22 %. Zvýšení expozice vilanterolu nebylo spojeno se zvýšením systémových účinků agonistů beta₂-receptorů na srdeční frekvenci, hladinu draslíku v krvi ani QTcF interval.

Interakce s inhibitory glykoproteinu P

Flutikason-furoát i vilanterol jsou substráty glykoproteinu P (P-gp). Klinická farmakologická studie u zdravých jedinců, kterým byl společně podáván vilanterol a verapamil (silný inhibitor P-gp a středně silný inhibitor CYP3A4), neprokázala výrazný účinek na farmakokinetiku vilanterolu. Klinické farmakologické studie se specifickým inhibitorem P-gp a flutikason-furoátem nebyly provedeny.

Sympatomimetické léčivé přípravky

Společné podávání dalších sympatomimetik (samotných nebo jako součásti kombinované léčby) může zvyšovat riziko nežádoucích účinků kombinace flutikason-furoát/vilanterol. Přípravek Relvar Ellipta se nesmí používat společně s jinými dlouhodobě působícími agonisty beta₂-adrenergických receptorů ani léčivými přípravky obsahujícími dlouhodobě působící agonisty beta₂-adrenergických receptorů.

Pediatrická populace.

Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu při expozicích, které nejsou klinicky relevantní (viz bod 5.3). K dispozici nejsou žádné nebo pouze omezené údaje týkající se používání flutikason-furoátu a vilanterol-trifenatátu u těhotných žen.

Podávání flutikason-furoátu/vilanterolu těhotným ženám je třeba zvážit, pouze pokud prospěch z léčby pro matku převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Údaje týkající se vylučování flutikason-furoátu nebo vilanterol-trifenatátu a/nebo jejich metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Jiné kortikosteroidy a agonisté beta₂-receptorů jsou však v mateřském mléce člověka detekovány (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit.

Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu kombinací flutikason-furoát/vilanterol, je třeba vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se fertility u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky flutikason-furoátu/vilanterol-trifenatátu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Flutikason-furoát ani vilanterol nemají žádný nebo mají pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ke stanovení četností nežádoucích účinků souvisejících s podáváním kombinace flutikason-furoát/vilanterol byly použity údaje z rozsáhlých klinických studií s astmatem a CHOPN. V klinickém vývojovém programu astmatu bylo v jednotném hodnocení nežádoucích účinků zahrnuto celkem 7 034 pacientů. V klinickém vývojovém programu CHOPN bylo v jednotném hodnocení nežádoucích účinků zahrnuto celkem 6 237 pacientů.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s podáváním flutikason-furoátu a vilanterolu byly bolest hlavy a nazofaryngitida. S výjimkou pneumonie a zlomenin byl bezpečnostní profil přípravku podobný u pacientů s astmatem a CHOPN. V průběhu klinických studií byly pneumonie a zlomeniny častěji pozorovány u pacientů s CHOPN.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Ke klasifikaci četností byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Infekce a infestace	Pneumonie* Infekce horních cest dýchacích Bronchitida Chřipka Kandidóza úst a hrdla	Časté
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti, včetně anafylaxe, angioedému, vyrážky a kopřivky.	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Úzkost	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Třes	Velmi časté Vzácné
Poruchy oka	Rozmazané vidění (viz bod 4.4)	Méně časté
Srdeční poruchy	Extrasystoly Palpitace Tachykardie	Méně časté Vzácné Vzácné

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nazofaryngitida Orofaryngeální bolest Sinusitida Faryngitida Rýma Kašel Dysfonie Paradoxní bronchospasmus	Velmi časté Časté Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie Bolest zad Zlomeniny** Svalové křeče	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté

*, ** viz níže „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Pneumonie (viz bod 4.4)

V integrované analýze dvou opakovaných jeden rok trvajících studií u středně těžké až těžké CHOPN (průměrný postbronchodilatační screening FEV₁ byl 45 % náležitých hodnot, standardní odchylka (SD) 13 %), do kterých byli zahrnuti pacienti s CHOPN s exacerbací (n = 3 255), byl počet výskytu pneumonie na 1 000 pacientoroků 97,9 ve skupině s FF/VI 184/22 mikrogramů; 85,7 ve skupině s FF/VI 92/22 mikrogramů a 42,3 ve skupině VI 22 mikrogramů. U těžké formy pneumonie odpovídající počet případů na 1 000 pacientoroků byl 33,6; 35,5 a 7,6, zatímco závažná forma pneumonie odpovídající případům na 1 000 pacientoroků byla 35,1 ve skupině FF/VI 184/22 mikrogramů, 42,9 ve skupině FF/VI 92/22 mikrogramů a 12,1 ve skupině VI 22 mikrogramů. Případů pneumonie s fatálním průběhem s přihlédnutím k expozici bylo 8,8 pro FF/VI 184/22 mikrogramů ve srovnání s 1,5 pro FF/VI 92/22 mikrogramů a 0 pro VI 22 mikrogramů.

V placebem kontrolované klinické studii (SUMMIT) byl u pacientů se středně těžkou CHOPN (průměrné procento postbronchodilatačního screeningu FEV₁ 60 %, SD 6 %), a anamnézou nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění, výskyt pneumonie u FF/VI, FF, VI a placeba: nežádoucí účinky (6%, 5%, 4%, 5%); závažné nežádoucí účinky (3%, 4%, 3%, 3%); posuzovaná jako úmrtí při léčbě kvůli pneumonii (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); upravená expozice (na 1 000 roků léčby) byla: nežádoucí účinky (39,5 ; 42,4 ; 27,7 ; 38,4); závažné nežádoucí účinky (22,4 ; 25,1 ; 16,4 ; 22,2); posuzované jako úmrtí při léčbě kvůli pneumonii (1,8 ; 1,5 ; 0,9 ; 1,4).

Ve společné analýze 11 studií s astmatem (7 034 pacientů) byla incidence pneumonie na 1 000 pacientoroků 18,4 ve skupině FF/VI 184/22 mikrogramů proti 9,6 ve skupině s FF/VI 92/22 mikrogramů a 8,0 ve skupině s placebem.

**Zlomeniny

Ve dvou opakovaných 12měsíčních studiích, do kterých bylo zahrnuto celkem 3 255 pacientů s CHOPN, byla celková incidence kostních zlomenin nízká ve všech léčebných skupinách, s vyšší incidencí ve všech skupinách s přípravkem Relvar Ellipta (2 %) ve srovnání se skupinou

s vilanterolem v dávce 22 mikrogramů (< 1 %). Ačkoli ve skupinách s přípravkem Relvar Ellipta bylo zaznamenáno více zlomenin ve srovnání se skupinou se samotným vilanterolem v dávce 22 mikrogramů, zlomeniny typicky souvisejí s používáním kortikosteroidů (např. kompresivní zlomeniny obratlů/zlomeniny obratlů v thorakolumbální oblasti, zlomeniny proximálního femuru a acetabula) se vyskytovaly ve skupině s přípravkem Relvar Ellipta i vilanterolem s četností < 1 %.

Ve studii SUMMIT byl výskyt všech příhod se zlomeninou u FF/VI, FF, VI a placebo v každém rameni 2%; zlomenin běžně spojovaných s použitím IKS bylo méně než 1 % v každém rameni. Výskyt upravených expozic (na 1 000 roků léčby) bylo pro všechny příhody se zlomeninami 13,6 ; 12,8 ; 13,2 ; 11,5 ; zlomenin běžně spojovaných s použitím IKS bylo 3,4 ; 3,9 ; 2,4 ; 2,1. Ve společné analýze 11 studií s astmatem (7 034 pacientů) byla incidence zlomenin < 1 % a zlomeniny obvykle souvisely s traumatem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Předávkování kombinací flutikason-furoát/vilanterol může vést k subjektivním a objektivním příznakům způsobeným účinky jednotlivých složek, zahrnující nežádoucí účinky pozorované při předávkování jinými agonisty beta₂-receptorů a konzistentní se známými nežádoucími účinky třídy inhalačních kortikosteroidů (viz bod 4.4).

Léčba

Pro předávkování kombinací flutikason-furoát/vilanterol není k dispozici žádná specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, je třeba podle potřeby zahájit podpůrnou léčbu s odpovídajícím sledováním pacienta.

Kardioselektivní betablokáda se má zvážit pouze u těžkého předávkování vilanterolem, pokud je klinicky závažné a pacient nereaguje na podpůrná opatření. Kardioselektivní betablokátoři je třeba používat s opatrností u pacientů s anamnézou bronchospasmu.

Další léčba by měla odpovídat klinickým příznakům nebo doporučením národního toxikologického centra, jsou-li k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými léky, s výjimkou anticholinergik; ATC kód: R03AK10

Mechanismus účinku

Flutikason-furoát a vilanterol představují dvě třídy léků (syntetický kortikosteroid a selektivní agonista beta₂-receptorů s dlouhodobým účinkem).

Farmakodynamické účinky

Flutikason-furoát

Flutikason-furoát je syntetický trifluorovaný kortikosteroid se silnou protizánětlivou aktivitou. Přesný mechanismus, jakým flutikason-furoát ovlivňuje příznaky astmatu a CHOPN, není znám. Bylo prokázáno, že kortikosteroidy mají široké spektrum účinku na mnoho různých druhů buněk (např. eozinofily, makrofágy, lymfocyty) a mediátorů (např. cytokiny a chemokiny zahrnuté do procesu zánětu).

Vilanterol-trifenatát

Vilanterol-trifenatát je selektivní agonista beta₂-adrenergických receptorů s dlouhodobým účinkem (LABA).

Farmakologické účinky léčivých látek skupiny agonistů beta₂-adrenergických receptorů, mezi něž patří i vilanterol-trifenatát, jsou alespoň zčásti způsobené stimulací intracelulární adenylátcyklázy, enzymu, který katalyzuje přeměnu adenosin-trifosfátu (ATP) na cyklický 3',5'-adenosinmonofosfát (cAMP). Zvýšení hladin cAMP vede k relaxaci bronchiální hladké svaloviny a inhibici uvolňování mediátorů z buněk okamžité přecitlivělosti, zejména z mastocytů.

Mezi kortikosteroidy a LABA dochází k molekulárním interakcím. Zatímco steroidy aktivují gen pro beta₂-receptor, zvyšují počet receptorů a jejich senzitivitu, LABA připravuje receptor pro glukokortikoidy k aktivaci závislé na steroidech a zrychluje přesun steroidů do buněčného jádra. Tyto synergické interakce se odrážejí ve zvýšení protizánětlivé aktivity, která byla prokázána *in vitro* i *in vivo* u širokého spektra zánětlivých buněk, které se podílejí na patofyziologii astmatu i CHOPN. V mononukleárních buňkách periferní krve jedinců s CHOPN byl pozorován větší protizánětlivý účinek při současné kombinaci flutikason-furoát/vilanterolu ve srovnání se samotným flutikason-furoátem v koncentracích dosažených klinickými dávkami. Zvýšený protizánětlivý účinek složky LABA byl podobný jako účinek dosažený jinými kombinacemi IKS/LABA.

Klinická účinnost a bezpečnost

Astma

Tři randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze III (HZA106827, HZA106829 a HZA106837) různé délky trvání hodnotily bezpečnost a účinnost kombinace flutikason-furoát/vilanterol u dospělých a dospívajících jedinců s perzistentním astmatem. Všichni jedinci používali IKS (inhalační kortikosteroid) s nebo bez LABA po dobu alespoň 12 týdnů před první kontrolou. Ve studii HZA106837 prodělali všichni jedinci v průběhu jednoho roku před první kontrolou alespoň jednu exacerbaci, která vyžadovala léčbu perorálními kortikosteroidy. Studie HZA106827 trvala 12 týdnů a hodnotila účinnost kombinace flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů [n = 201] a FF (flutikason-furoát) v dávce 92 mikrogramů [n = 205] ve srovnání s placebem [n = 203]; léčba byla u všech skupin podávána jednou denně. Studie HZA106829 trvala 24 týdnů a hodnotila účinnost kombinace flutikason-furoát/vilanterol v dávce 184/22 mikrogramů (n = 197) a FF v dávce 184 mikrogramů [n = 194], oba podávané jednou denně, ve srovnání s flutikason-propionátem (FP) v dávce 500 mikrogramů dvakrát denně [n = 195].

Ve studiích HZA106827/HZA106829 byla koprímárním cílovým parametrem účinnosti změna od výchozích hodnot při klinických kontrolách na konci léčby hodnocená u všech jedinců pomocí tzv. „trough“ čili prebronchodilatační hodnoty FEV₁ (před aplikací bronchodilatancia a před podáním dávky) a vážený průměr série měření FEV₁ v průběhu 0 – 24 hodin po podání dávky vypočtený u podskupiny jedinců na konci období léčby. Sekundárním cílovým parametrem v průběhu léčby bylo procento změny 24hodinových období bez nutnosti podání úlevové medikace oproti počátku léčby. Výsledky pro primární a klíčové sekundární cílové parametry těchto studií jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Výsledky primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů ve studiích HZA106827 a HZA106829

Číslo studie	HZA106829		HZA106827	
Léčebná dávka FF/VI*(mikrogramy)	FF/VI 184/22 jednou denně vs. FF 184 jednou denně	FF/VI 184/22 jednou denně vs. FP 500 dvakrát denně	FF/VI 92/22 jednou denně vs. FF 92 jednou denně	FF/VI/92/22 jednou denně vs. placebo jednou denně
Změna od výchozích hodnot v trough FEV₁ při LOCF (Last Observation Carried Forward)				
Rozdíl v léčbě p-hodnota (95% CI)	193 ml p < 0,001 (108, 277)	210 ml p < 0,001 (127, 294)	36 ml p = 0,405 (-48, 120)	172 ml p < 0,001 (87, 258)
Vážený průměr série měření FEV₁ v průběhu 0 – 24 hodin po podání dávky				
Rozdíl v léčbě p-hodnota (95% CI)	136 ml p = 0,048 (1, 270)	206 ml p = 0,003 (73, 339)	116 ml p = 0,06 (-5, 236)	302 ml p < 0,001 (178, 426)
Změna od výchozích hodnot v procentu 24hodinových období bez nutnosti podání úlevové medikace				
Rozdíl v léčbě p-hodnota (95% CI)	11,7 % p < 0,001 (4,9; 18,4)	6,3 % p = 0,067 (-0,4; 13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3; 16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0; 25,6)
Změna od výchozích hodnot v procentu 24hodinového období bez příznaků				
Rozdíl v léčbě p-hodnota (95% CI)	8,4 % p = 0,010 (2,0; 14,8)	4,9 % p = 0,137 (-1,6; 11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2; 18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0; 23,9)
Změna od výchozí hodnoty ranní vrcholové výdechové rychlosti (PEF , peak expiratory flow)				
Rozdíl v léčbě p-hodnota (95% CI)	33,5 l/min p < 0,001 (22,3; 41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8; 41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9; 21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5; 40,0)
Změna od výchozí hodnoty večerní vrcholové výdechové rychlosti (PEF)				
Rozdíl v léčbě p-hodnota (95% CI)	30,7 l/min p < 0,001 (22,5; 38,9)	26,2 l/min p < 0,001 (18,0; 34,3)	12,3 l/min p < 0,001 (5,8; 18,8)	28,2 l/min p < 0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = flutikason-furoát/vilanterol

Studie HZA106837 měla variabilní délku trvání (od minimálně 24 týdnů do maximálně 76 týdnů, přičemž většina jedinců byla léčena po dobu alespoň 52 týdnů). Ve studii HZA106837 byli jedinci randomizováni k léčbě buď kombinací flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů [n = 1 009], nebo FF v dávce 92 mikrogramů [n = 1 010], oboje podáváno jednou denně. Ve studii HZA106837 byl primární cílový parametr doba do první závažné exacerbace astmatu. Závažná exacerbace astmatu byla definována jako zhoršení astmatu, které vyžadovalo podávání systémových kortikosteroidů po dobu alespoň 3 dnů, nebo hospitalizaci jedince, nebo návštěvu pohotovosti kvůli astmatu, které vyžadovalo systémové podání kortikosteroidů. Upravená průměrná změna od výchozích hodnot u trough FEV₁ byla hodnocena jako sekundární cílový parametr.

Ve studii HZA106837 bylo u jedinců léčených kombinací flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů riziko prodělání závažné exacerbace astmatu sníženo o 20 % ve srovnání se samotným FF v dávce 92 mikrogramů (poměr rizik 0,795, p = 0,036 95% CI 0,642; 0,985). Výskyt závažné exacerbace astmatu na jednoho jedince za rok byl 0,19 ve skupině léčené FF dávkou 92 mikrogramů (přibližně 1 jedinec každých 5 let) a 0,14 ve skupině léčené kombinací flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů (přibližně 1 jedinec každých 7 let). Poměr výskytu exacerbací u kombinace flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů oproti FF 92 mikrogramů byl 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). To představuje 25 % snížení výskytu závažných exacerbací astmatu u jedinců léčených kombinací flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů ve srovnání s FF 92 mikrogramů (p = 0,014). Dvacetičtyřhodinový bronchodilatační účinek po podání kombinace flutikason-furoát/vilanterol byl udržován v průběhu jednoho roku léčby bez průkazu ztráty účinnosti (žádná tachyfyaxe). Kombinace flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů vykazovala setrvalé

zlepšení z 83 ml na 95 ml u trough FEV₁ ve 12., 36. a 52. týdnu a na konci léčby ve srovnání s FF v dávce 92 mikrogramů ($p < 0,001$ 95% CI 52, 126 ml na konci léčby). Čtyřicet čtyři procent jedinců ve skupině léčené kombinací flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů bylo na konci léčby dobře kontrolováno ($ACQ7 \leq 0,75$) ve srovnání s 36 % jedinců ve skupině léčené FF v dávce 92 mikrogramů ($p < 0,001$ 95% CI 1,23; 1,82).

Srovnávací studie s kombinací salmeterol/flutikason-propionát

Ve 24týdenní studii (HZA113091) u dospělých a dospívajících jedinců s nekontrolovaným perzistentním astmatem bylo zlepšení plicních funkcí oproti výchozímu stavu prokázáno při podávání kombinace flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů jednou denně večer i při podávání kombinace salmeterol/FP v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně. Upravené průměrné zlepšení v průběhu léčby oproti výchozím hodnotám hodnocené pomocí váženého průměru FEV₁ v průběhu 0 – 24 hodin bylo 341 ml (flutikason-furoát/vilanterol) a 377 ml (salmeterol/FP) a prokázalo celkové zlepšení plicních funkcí v průběhu 24 hodin u obou druhů léčby. Upravený průměrný rozdíl v průběhu léčby 37 ml mezi jednotlivými skupinami nebyl statisticky významný ($p = 0,162$). Jedinci ve skupině léčené kombinací flutikason-furoát/vilanterol dosáhli průměrné změny (vypočítané pomocí metody nejmenších čtverců) od výchozích hodnot 281 ml u trough FEV₁ a jedinci léčení kombinací salmeterol/FP změny 300 ml; rozdíl v upraveném průměru 19 ml (95% CI: -0,073; 0,034) nebyl statisticky významný ($p = 0,485$).

Byla provedena 24týdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s paralelními skupinami (201378), k prokázání non-inferiority (s použitím rozmezí -100 ml pro trough FEV₁) flutikason-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramů jednou denně proti salmeterol/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně u dospělých a dospívajících, jejichž astma bylo dobře kontrolováno po dobu 4 týdnů léčby salmeterolem/FP 50/250 mikrogramů dvakrát denně ($n = 1\ 504$) v otevřené studii. Jedinci randomizováni jednou denně FF/VI udržovali srovnatelně plicní funkce v porovnání s těmi, kteří byli randomizováni k užívání salmeterolu/FP dvakrát denně [rozdíl v trough FEV₁ od +19 mL (95% CI: -11; 49)].

Srovnávací studie se salmeterol/FP nebo s jinými kombinacemi IKS/LABA nebyly provedeny ke srovnání účinků na exacerbace astma bronchiale.

Flutikason-furoát v monoterapii

Dvacetičtyřtýdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (FFA112059) hodnotila bezpečnost a účinnost FF v dávce 92 mikrogramů podávaného jednou denně [$n = 114$] a FP v dávce 250 mikrogramů podávaného dvakrát denně [$n = 114$] ve srovnání s placebem [$n = 115$] u dospělých a dospívajících jedinců s persistentním astmatem. Všichni jedinci museli být léčeni stabilní dávkou IKS po dobu alespoň 4 týdnů před první návštěvou (screening) a naopak nebylo povoleno užívání LABA v průběhu 4 týdnů před 1. návštěvou. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna od výchozích hodnot v trough FEV₁ (před podáním bronchodilatancia a před podáním dávky) při klinické návštěvě na konci léčby. Změna od výchozích hodnot v procentech 24hodinových období bez nutnosti podání úlevové medikace v průběhu 24 týdnů léčby byla sekundárním parametrem. Ve 24. týdnu zvýšily FF i FP trough FEV₁ o 146 ml (95% CI 36, 257 ml, $p = 0,009$), resp. 145 ml (95% CI 33, 257 ml, $p = 0,011$) ve srovnání s placebem. FF i FP zvyšovaly procento 24hodinových období bez nutnosti podání úlevové medikace o 14,8 % (95% CI 6,9; 22,7, $p < 0,001$), resp. 17,9 % (95% CI 10,0; 25,7; $p < 0,001$) ve srovnání s placebem.

Studie vystavení alergenu

Bronchoprotektivní účinky kombinace flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů na časnou i pozdní astmatickou odpověď na inhalační alergen byly hodnoceny v placebem kontrolované, 4krát zkřížené studii s opakovanou dávkou (HZA113126) u jedinců s lehkým astmatem. Jedinci byli randomizováni k léčbě kombinací flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů, FF v dávce 92 mikrogramů, vilanterolem v dávce 22 mikrogramů nebo placebem jednou denně po dobu 21 dnů, po které následovalo vystavení alergenu 1 hodinu po podání poslední dávky. Alergeny byly roztoči

z domácího prachu, kočičí srst nebo pyl z břízy; výběr byl založen na individuálních screeningových testech. Série měření FEV₁ byla porovnávána s hodnotami před vystavením alergenu, které byly získány po inhalaci solného roztoku (výchozí hodnoty). Celkově největší účinek na časnou astmatickou odpověď byl pozorován ve skupině léčené kombinací flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů ve srovnání se samotným FF v dávce 92 mikrogramů nebo samotným vilanterolem v dávce 22 mikrogramů. U skupin léčených kombinací flutikason-furoát/vilanterol (92/22 mikrogramů) a FF v dávce 92 mikrogramů byla prakticky zrušena pozdní astmatická odpověď ve srovnání s podáváním samotného vilanterolu. Kombinace flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů poskytla významně vyšší ochranu proti bronchiální hyperreaktivitě indukované alergenem ve srovnání s monoterapií FF a vilanterolem hodnocené 22. den od vystavení metacholinu.

Studie bronchoprotektivního účinku a vlivu na osu HPA

Bronchoprotektivní účinky a vliv flutikason-furoátu (FF) na osu HPA v porovnání s flutikason-propionátem (FP) nebo budesonidem (BUD) byly hodnoceny v placebem kontrolované, zkřížené studii s eskalující opakovanou dávkou (203162) u 54 dospělých s astmatem v anamnéze, charakterizovaným hyperreaktivitou dýchacích cest a FEV₁ ≥ 65 % n.h. Pacienti byli randomizováni do skupiny s jednou nebo dvěma léčebnými periodami sestávajícími z pěti 7denních dávkou eskalujících fází, ve kterých dostávali FF (25, 100, 200, 400 a 800 mikrogramů/den), FP (50, 200, 500, 1 000 a 2 000 mikrogramů/den), BUD (100, 400, 800, 1 600 a 3 200 mikrogramů/den), nebo placebo. Po každé dávce eskalující fázi byla posouzena bronchoprotekce hodnocením hyperreaktivitu dýchacích cest na 5'-adenosinmonofosfát (AMP) (provokační koncentrace vedoucí k ≥ 20% poklesu FEV₁ [AMP PC20]) a vážený průměr plazmatického kortizolu za 24 hodin.

V celém schváleném rozsahu terapeutických dávek pro astma, byly hodnoty AMP PC20 (mg/ml) a míra suprese kortizolu (%) následující: 81 mg/ml až 116 mg/ml a 7 % až 14 % při užívání FF (100 až 200 mikrogramů/den), 20 mg/ml až 76 mg/ml a 7 % až 50 % pro FP (200 až 2 000 mikrogramů/den), a 24 mg/ml až 54 mg/ml a 13 % až 44 % pro BUD (400 až 1 600 mikrogramů/den), v uvedeném pořadí.

Chronická obstrukční plicní nemoc

Klinický vývojový program CHOPN zahrnoval jednu 12týdenní (HZC113107), dvě 6měsíční (HZC112206 a HZC112207) a dvě jednoroční (HZC102970, HZC102871) a jednu studii trvající > 1 rok (SUMMIT). Studie byly randomizované kontrolované prováděné u jedinců s klinicky diagnostikovanou CHOPN. Tyto studie zahrnovaly hodnocení parametrů plicních funkcí, dušnosti a středně závažných až závažných exacerbací.

Šestiměsíční studie

Studie HZC112206 a HZC112207 byly 24týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie paralelních skupin porovnávající účinek kombinace flutikason-furoát/vilanterol se samotným vilanterolem a FF a placebem. Studie HZC112206 hodnotila účinnost kombinace flutikason-furoát/vilanterol v dávce 46/22 mikrogramů [n = 206] flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů [n = 206] oproti FF 92 mikrogramů [n = 206], vilanterolu 22 mikrogramů [n = 205] a placebo [n = 207]; ve všech případech byla léčba podávána jednou denně. Studie HZC112207 hodnotila účinnost flutikason-furoátu/vilanterolu v dávce 92/22 mikrogramů [n = 204] a flutikason-furoátu/vilanterolu v dávce 184/22 mikrogramů [n = 205] oproti FF 92 mikrogramů [n = 204] a FF 184 mikrogramů [n = 203], vilanterolu 22 mikrogramů [n = 203] a placebo [n = 205]; ve všech případech byla léčba podávána jednou denně.

U všech jedinců bylo vyžadováno, aby měli v době screeningu v anamnéze kouření (alespoň 10 krabiček za rok), poměr FEV₁/FVC po podání salbutamolu nižší nebo rovný 0,70, FEV₁ po podání salbutamolu nižší nebo rovnou 70 % náležitě hodnoty a aby měli na modifikované škále dušnosti mMRC (modified Medical Research Council) hodnoty ≥ 2 (škála 0 – 4). Při screeningu bylo průměrné FEV₁ před podáním bronchodilatancia 42,6 % náležitých hodnot ve studii HZC112206 resp. 43,6 % náležitých hodnot ve studii HZC112207 a průměrná reverzibilita byla 15,9 % ve studii HZC112206

resp. 12,0 % ve studii HZC112207. Koprímární cílové parametry v obou studiích byly vážené průměry FEV₁ 0 – 4 hodiny po podání dávky 168. den a změny od výchozích hodnot u trough FEV₁ před podáním dávky 169. den.

Ve společné analýze obou studií bylo prokázáno, že kombinace flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů vedla ke klinicky významnému zlepšení plicních funkcí. Kombinace flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů i vilanterol zvýšily upravený průměrný trough FEV₁ o 129 ml (95% CI: 91, 167 ml, p < 0,001); resp. 83 ml (95% CI: 46, 121 ml, p < 0,001) ve srovnání s placebem, hodnoceno 169. den léčby. Flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů zvýšil trough FEV₁ o 46 ml ve srovnání s vilanterolem (95% CI: 8, 83ml, p = 0,017). Flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů i vilanterol zvýšily upravený průměrný vážený průměr FEV₁ v průběhu 0 – 4 hodin o 193 ml (95% CI: 156, 230 ml, p < 0,001) resp. 145 ml (95% CI: 108, 181 ml, p < 0,001) ve srovnání s placebem, hodnoceno 168. den léčby. Flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů zvyšoval upravený průměrný vážený průměr FEV₁ v průběhu 0 – 4 hodin o 148 ml ve srovnání se samotným FF (95% CI: 112, 84 ml, p < 0,001).

Dvanáctiměsíční studie

Studie HZC102970 a HZC102871 byly 52týdenní randomizované, dvojitě zaslepené studie paralelních skupin porovnávající účinky flutikason-furoátu/vilanterolu v dávce 184/22 mikrogramů, flutikason-furoátu/vilanterolu v dávce 92/22 mikrogramů a flutikason-furoátu/vilanterolu v dávce 46/22 mikrogramů s vilanterolem v dávce 22 mikrogramů, vše podáváno jednou denně. Hodnocen byl roční výskyt středně těžké/těžké exacerbace u jedinců s CHOPN s anamnézou kouření (alespoň 10 krabiček za rok), poměrem FEV₁/FVC po podání salbutamolu nižším nebo rovným 0,70 a FEV₁ po podání salbutamolu nižším nebo rovným 70 % náležitých hodnot a anamnesticky zaznamenaným výskytem ≥ 1 exacerbace CHOPN, která vyžadovala podání antibiotik a/nebo perorálních kortikosteroidů nebo hospitalizaci v posledních 12 měsících před 1. návštěvou. Primárním cílovým parametrem byl roční výskyt středně těžké a těžké exacerbace. Středně těžká/těžká exacerbace byla definována jako zhoršení příznaků, které vyžadovalo léčbu perorálními kortikosteroidy a/nebo antibiotiky nebo hospitalizaci jedince na lůžkovém oddělení. Obě studie měly 4týdenní zaváděcí období (run-in period), během kterého dostávali všichni jedinci kombinaci salmeterol/FP v dávce 50/250 mikrogramů dvakrát denně ke standardizaci farmakoterapie CHOPN a stabilizaci onemocnění před randomizací k zaslepené studijní léčbě, která trvala 52 týdnů. Před zaváděcím obdobím přerušili jedinci svoji předchozí medikaci CHOPN, s výjimkou krátkodobě působících bronchodilatancií. Současné používání inhalačních bronchodilatancií s dlouhodobým účinkem (agonisté beta₂-receptorů a aniticholinergika), kombinovaných přípravků obsahujících ipratropium/salbutamol, perorálních agonistů beta₂-receptorů a teofylinových přípravků nebylo v průběhu období léčby dovoleno. K akutní léčbě exacerbací CHOPN bylo podle specifických doporučení pro použití povoleno podání perorálních kortikosteroidů a antibiotik. V průběhu studie používali jedinci v případě potřeby salbutamol.

Výsledky obou studií prokázaly, že léčba kombinací flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů jednou denně vede ve srovnání s vilanterolem k nižšímu ročnímu výskytu středně těžkých/těžkých exacerbací CHOPN (tabulka 2).

Tabulka 2: Analýza výskytu exacerbací po 12 měsících léčby

Cílový parametr	HZC102970		HZC102871		HZC102970 a HZC102871 společně	
	Vilanterol (n = 409)	Flutikason-furoát/vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 409)	Flutikason-furoát/vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 818)	Flutikason-furoát/vilanterol 92/22 (n = 806)
Středně těžké až těžké exacerbace						
Upravený průměrný roční výskyt	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Poměr vs. VI 95% CI p-hodnota % snížení (95% CI)		0,79 (0,64 ; 0,97) 0,024 21 (3, 36)		0,66 (0,54; 0,81) < 0,001 34 (19,46)		0,73 (0,63; 0,84) < 0,001 27 (16, 37)
Absolutní rozdíl v počtu za rok vs VI (95% CI)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Doba do první exacerbace: Poměr rizik (95% CI) % snížení rizika p-hodnota		0,80 (0,66; 0,99) 20 0,036		0,72 (0,59; 0,89) 28 0,002		0,76 (0,66; 0,88) 24 p< 0,001

Ve společné analýze studií HZC102970 a HZC102871 v 52. týdnu bylo pozorováno zlepšení upraveného průměrného trough FEV₁, pokud byla kombinace flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů porovnávána se samotným vilanterolem v dávce 22 mikrogramů (42 ml 95% CI: 19; 64 ml, p < 0,001). Dvacetičtyřhodinový bronchodilatační účinek kombinace flutikason-furoát/vilanterol byl udržován od první dávky po dobu celého období léčby trvající jeden rok bez průkazu ztráty účinnosti (žádná tachyfylaxe).

Ve dvou kombinovaných studiích mělo celkem 2009 (62 %) jedinců při screeningu anamnézu/rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění. Incidence anamnézy/rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění byla podobná napříč léčebnými skupinami, přičemž nejčastěji byla zaznamenána hypertenze (46 %), dále pak hypercholesterolemie (29 %) a diabetes mellitus (12 %). U této podskupiny byly pozorovány podobné účinky na snížení výskytu středně závažné a závažné exacerbace ve srovnání s celkovou populací. U jedinců s anamnézou/rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění vedlo podávání kombinace flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů k významnému snížení ročního výskytu středně závažné/závažné exacerbace CHOPN ve srovnání s vilanterolem [upravený průměrný roční výskyt 0,83 resp. 1,18, 30 % snížení (95% CI: 16, 42%, p < 0,001)]. Zlepšení bylo u této podskupiny pozorováno rovněž v 52. týdnu při hodnocení upravené průměrné trough FEV₁, pokud byla porovnávána kombinace flutikason-furoát/vilanterol v dávce 92/22 mikrogramů s vilanterolem v dávce 22 mikrogramů [44 ml 95% CI: 15, 73 ml, (p = 0,003)].

Studie trvající > 1 rok

Studie SUMMIT byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie hodnotící vliv flutikason-furoátu/vilanterolu 92/22 mikrogramů ve srovnání s placebem na přežití u 16 485 jedinců.

Primárním cílem byla úmrtnost z jakýchkoliv příčin a sekundárním cílem byl souhrn kardiovaskulárních příhod (úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v průběhu léčby, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, nestabilní angina pectoris, nebo tranzitorní ischemická ataka).

Před randomizací bylo požadováno, aby jedinci při vstupu do studie přerušili předchozí léčbu CHOPN, která zahrnovala dlouhodobě působící bronchodilatancia a inhalační kortikosteroidy (28 %), samotná dlouhodobě působící bronchodilatancia (11 %) a samotné inhalační kortikosteroidy (4 %). Jedinci byli poté randomizováni k léčbě buď flutikason-furoátem/vilanterolem 92/22 mikrogramů, flutikason-furoátem 92 mikrogramů, vilanterolem 22 mikrogramů nebo placebem, a byli léčeni v průměru po dobu 1,7 roku (SD = 0,9 let).

Jedinci měli středně těžkou CHOPN (průměrné procento postbronchodilatačního screeningu FEV₁ 60% [SD = 6 %], a anamnézu nebo zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění. Za 12 měsíců předcházejících této studii nehlásilo 61 % jedinců žádnou exacerbaci CHOPN a 39 % jedinců hlásilo ≥ 1 exacerbaci středně závažné/závažné CHOPN.

Úmrtnost ze všech příčin byla: flutikason-furoát/vilanterol 6,0 %; placebo 6,7 %; flutikason-furoát 6,1 %; vilanterol 6,4 %. Úmrtnost ze všech příčin s přihlédnutím k expozici na 100 pacientoroků (%/rok) byla u flutikason-furoátu/vilanterolu 3,1 %/rok; placebo 3,5 %/rok; flutikason-furoátu 3,2 %/rok; a vilanterolu 3,4 %/rok. Riziko úmrtnosti u flutikason-furoátu/vilanterolu nebylo významně odlišné ve srovnání s placebem (HR 0,88; 95% CI: 0,74 až 1,04; p = 0,137), flutikason-furoátem (HR 0,96; 95% CI: 0,81 až 1,15; p = 0,681), nebo vilanterolem (HR 0,91; 95% CI: 0,77 až 1,09; p = 0,299).

Riziko souhrnných kardiovaskulárních příhod nebylo u flutikason-furoátu/vilanterolu významně odlišné ve srovnání s placebem (HR 0,93; 95% CI: 0,75 až 1,14), flutikason-furoátem (HR 1,03; 95% CI: 0,83 až 1,28), nebo vilanterolem (HR 0,94; 95% CI: 0,76 až 1,16).

Srovnávací studie s kombinací salmeterol/flutikason-propionát

Ve 12týdenní studii (HZC113107) u jedinců s CHOPN vykazovala léčba kombinací flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů podávaná jednou denně ráno a kombinací salmeterol/FP v dávce 50/500 mikrogramů podávaná dvakrát denně zlepšení plicních funkcí oproti výchozím hodnotám. Upravené průměrné zlepšení v průběhu léčby od výchozích hodnot, pokud jde o vážený průměr FEV₁ v průběhu 0 – 24 hodin, bylo 130 ml (flutikason-furoát/vilanterol) a 108 ml (salmeterol/FP), což ukazuje na celkové zlepšení plicních funkcí v průběhu 24 hodin u obou typů léčby. Upravený průměrný rozdíl 22 ml (95% CI: -18, 63 ml) pozorovaný mezi skupinami nebyl statisticky významný (p = 0,282). Upravená průměrná změna trough FEV₁ 85. den byla v porovnání s výchozími hodnotami 111 ml ve skupině s kombinací flutikason-furoát/vilanterol a 88 ml ve skupině s kombinací salmeterol/FP; rozdíl 23 ml (95% CI: -20, 66) mezi léčebnými skupinami nebyl klinicky ani statisticky významný (p = 0,294).

Nebyly provedeny žádné komparativní studie srovnávající kombinaci flutikason-furoát/vilanterol oproti kombinaci salmeterol/FP nebo oproti jiným používaným bronchodilatanciím, pokud jde o účinek na exacerbace CHOPN.

Pediatrická populace

Astma

Účinnost a bezpečnost kombinace flutikason-furoát (FF)/vilanterol (VI) podávané jednou denně ve srovnání s FF podávaným jednou denně při léčbě astmatu u pediatrických pacientů ve věku 5–11 let byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické studii trvající 24 týdnů a v jednotýdenním sledovacím období (HZA107116) zahrnující 673 pacientů s nekontrolovaným astmatem na inhalačních kortikosteroidech.

Všichni jedinci měli stabilní léčbu astmatu krátkodobě působícím beta-agonistou nebo inhalátorem s krátkodobě působícím muskarinovým antagonistou a inhalačním kortikosteroidem (ICS) po dobu alespoň 4 týdnů před první návštěvou. Pacienti byli symptomatictí (tj. zůstávali bez kontroly) při stávající léčbě astmatu.

Jedincům byla podávána kombinace flutikason-furoát/vilanterol 46/22 mikrogramů (337 pacientů) nebo flutikason-furoát 46 mikrogramů (336 pacientů). U dvou pacientů, po jednom v každé skupině, nebylo možné vyhodnotit účinnost.

Primárním cílovým parametrem byla změna od výchozí hodnoty ranní vrcholové výdechové rychlosti (PEF) před podáním dávky (tj. v nejnižším bodě) v průměru za 1. až 12. týden léčebného období, zaznamenávané denně prostřednictvím elektronického deníku pacienta (rozdíl mezi kombinací FF/VI a FF). Změna od výchozích hodnot v procentu 24hodinových období bez nutnosti podání úlevové medikace během 1. až 12. týdne byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem pro populaci ve věku 5-11 let. Mezi účinnostmi FF/VI 46/22 mikrogramů a FF 46 mikrogramů nebyly zjištěny žádné rozdíly (tabulka 3). Během této studie nebyly zaznamenány žádné nové údaje týkající se bezpečnosti. Po ukončení studie HZA107116 byly zjištěny obavy týkající se provádění studie na dvou studijních místech, které zahrnovaly 4 randomizované pacienty (FF/VI 46/22 mikrogramů n=1, FF 46 mikrogramů n=3). Byla provedena post-hoc doplňková analýza, která tyto 4 pacienty vyloučila. Výsledky této analýzy (tabulka 3) jsou v souladu s výsledky předem definované analýzy.

Tabulka 3: Výsledky primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů (post-hoc doplňková analýza).

1. až 12. týden	Flutikason-furoát/vilanterol* n = 335	Flutikason-furoát* n = 332
Primární cílový parametr		
Změna od výchozí hodnoty ranní PEF (l/min)		
LS průměr změny oproti výchozí hodnotě (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Rozdíl v léčbě (FF/VI vs FF) (95% CI), p-hodnota	3,5 (-1,7; 8,7), p = 0,188	
Klíčový sekundární cílový parametr		
Změna od výchozích hodnot v procentu 24hodinových období bez nutnosti podání úlevové medikace		
LS průměr změny oproti výchozí hodnotě (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Rozdíl v léčbě (FF/VI vs FF) (95% CI), p-hodnota	1,1 (-3,8; 6,0), p = 0,659	

* Pacienti dostávali kombinaci FF/VI 46/22 mikrogramů OD vs. FF 46 mikrogramů OD
OD = jednou denně, LS = metoda nejmenších čtverců, SE = standardní chyba, CI = interval spolehlivosti, n = počet účastníků analýzy (celá skupina ITT: 337 pro FF/VI a 336 pro FF)

Chronická obstrukční plicní nemoc

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Relvar Ellipta u všech podskupin pediatrické populace s CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost flutikason-furoátu a vilanterolu, pokud jsou podány inhalačně jako kombinace flutikason-furoát/vilanterol, je průměrně 15,2 % resp. 27,3 %. Perorální biologická dostupnost flutikason-furoátu i vilanterolu byla nízká, průměrně 1,26 % resp. < 2 %. Vzhledem k této nízké perorální biologické dostupnosti je systémová expozice flutikason-furoátu a vilanterolu po inhalačním podání primárně důsledkem absorpce části inhalované dávky, která se dostala do plic.

Distribuce

Po intravenózním podání jsou flutikason-furoát i vilanterol široce distribuovány s průměrným distribučním objemem v ustáleném stavu 661 l, resp. 165 l. Flutikason-furoát i vilanterol mají nízkou vazbu na červené krvinky. *In vitro* je vazba flutikason-furoátu i vilanterolu na plazmatické bílkoviny u člověka vysoká, v průměru > 99,6 % resp. 93,9 %. U jedinců s poruchou funkce ledvin nebo jater nebylo zaznamenáno snížení rozsahu vazby na plazmatické bílkoviny.

Flutikason-furoát i vilanterol jsou substráty glykoproteinu P (P-gp); je však nepravděpodobné, že by současné podávání kombinace flutikason-furoát/vilanterol a inhibitorů P-gp ovlivnilo expozici flutikason-furoátu nebo vilanterolu, protože obě látky jsou dobře absorbovatelné molekuly.

Biotransformace

Na základě údajů získaných *in vitro* jsou hlavní cesty metabolismu flutikason-furoátu i vilanterolu u člověka zprostředkovány převážně CYP3A4.

Flutikason-furoát je primárně metabolizován hydrolýzou S-fluoromethyl-karbothioátové skupiny na metabolity s výrazně redukovanou kortikosteroidní aktivitou. Vilanterol je primárně metabolizován O-dealkylací na široké spektrum metabolitů s výrazně sníženou agonistickou aktivitou na beta₁- a beta₂-adrenergní receptory.

Eliminace

Po perorálním podání je flutikason-furoát u člověka eliminován převážně metabolizací, přičemž metabolity jsou vylučovány téměř výlučně stolicí, s vyloučením < 1 % radioaktivní dávky močí.

Ve studii hodnotící perorální podání radioaktivně značené látky byl vilanterol po perorálním podání u člověka eliminován převážně metabolizací, s následnou exkrecí metabolitů močí, cca 70 % podané radioaktivní dávky, a stolicí, cca 30 % podané radioaktivní dávky. Zdánlivý plazmatický eliminační poločas vilanterolu po jedné inhalaci kombinace flutikason-furoát/vilanterol byl v průměru 2,5 hodiny. Účinný poločas kumulace vilanterolu, stanovený po inhalačním podání opakované dávky 25 mikrogramů vilanterolu, je 16,0 hodin u jedinců s astmatem a 21,3 hodiny u jedinců s CHOPN.

Pediatrická populace

U dospívajících (12 let a starších) se nedoporučuje úprava dávky.

Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost flutikason-furoátu/vilanterolu u pacientů od 5 do 11 let byla hodnocena, ale nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 4.2). Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost flutikason-furoátu/vilanterolu u dětí mladších 5 let nebyla stanovena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku flutikason-furoátu a vilanterolu byl zjišťován ve studiích fáze III u CHOPN i astmatu. U pacientů s astmatem nebylo prokázáno, že by věk (12 – 84 let) ovlivňoval farmakokinetiku flutikason-furoátu a vilanterolu.

U pacientů s CHOPN nebylo prokázáno, že by věk ovlivňoval farmakokinetiku flutikason-furoátu, zatímco u vilanterolu bylo zaznamenáno zvýšení (37 %) $AUC_{(0-24)}$ ve věkovém rozmezí 41 až 84 let. U starších pacientů (ve věku 84 let) s nízkou tělesnou hmotností (35 kg) se předpokládá o 35 % vyšší $AUC_{(0-24)}$ vilanterolu, než je odhad pro průměrnou populaci (pacienti s CHOPN ve věku 60 let a s tělesnou hmotností 70 kg), zatímco C_{max} zůstávala nezměněná. Není pravděpodobné, že by tento rozdíl měl klinický význam.

U starších pacientů s astmatem i starších pacientů s CHOPN nejsou žádná doporučení pro úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

Klinická farmakologická studie s kombinací flutikason-furoát/vilanterol prokázala, že závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nevedla k významně vyšší expozici flutikason-furoátu ani vilanterolu ani k výraznějším systémovým účinkům kortikosteroidů nebo agonistů beta₂-receptorů ve srovnání se zdravými jedinci.

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Vliv hemodialýzy nebyl hodnocen.

Porucha funkce jater

Po opakovaném podávání kombinace flutikason-furoát/vilanterol po dobu 7 dnů bylo zaznamenáno zvýšení systémové expozice flutikason-furoátu (až trojnásobné na základě $AUC_{(0-24)}$) u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pugh A, B nebo C) ve srovnání se zdravými jedinci. Zvýšení systémové expozice flutikason-furoátu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B, flutikason-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramů) bylo spojeno s průměrně 34% snížením sérových hladin kortizolu ve srovnání se zdravými jedinci. Systémová expozice flutikason-furoátu normalizovaná podle dávky byla podobná u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C).

Po opakovaném podávání kombinace flutikason-furoát/vilanterol po dobu 7 dnů nebylo zaznamenáno významné zvýšení systémové expozice vilanterolu (C_{max} a AUC) u pacientů s mírnou, středně závažnou ani závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, B nebo C).

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (vilanterol, 22 mikrogramů) ani se závažnou poruchou funkce jater (vilanterol, 12,5 mikrogramů) nebyl zaznamenán žádný klinicky významný vliv kombinace flutikason-furoát/vilanterol na beta-adrenergní systémové účinky (srdeční frekvence nebo hladina draslíku v séru) ve srovnání se zdravými jedinci.

Další zvláštní populace

Odhadnutá $AUC_{(0-24)}$ flutikason-furoátu byla u pacientů s astmatem z východní Asie, Japonska a jihovýchodní Asie (12 – 13 % pacientů) průměrně o 33 % až 53 % vyšší ve srovnání s dalšími etnickými skupinami. Nebylo však zaznamenáno, že by vyšší systémová expozice u této populace byla spojená s vyšším vlivem na 24hodinovou exkreci kortizolu močí. Předpokládá se, že C_{max} vilanterolu bude průměrně o 220 až 287 % vyšší a $AUC_{(0-24)}$ bude srovnatelná u jedinců asijského původu ve srovnání s jedinci jiných etnik. Nebylo však zaznamenáno, že by vyšší C_{max} vilanterolu vedla ke klinicky významným účinkům na srdeční frekvenci.

Odhadnutá $AUC_{(0-24)}$ flutikason-furoátu byla u pacientů s CHOPN z východní Asie, Japonska a jihovýchodní Asie (13 – 14 % pacientů) průměrně o 23 % až 30 % vyšší ve srovnání s bělochy. Nebylo však zaznamenáno, že by vyšší systémová expozice u této populace byla spojená s vyšším vlivem na 24hodinovou exkreci kortizolu močí. Nebyl zaznamenán vliv rasy na odhady farmakokinetických parametrů vilanterolu u pacientů s CHOPN.

Pohlaví, tělesná hmotnost a BMI

Údaje získané z populační farmakokinetické analýzy fáze III u 1 213 pacientů s astmatem (712 žen) a 1 225 pacientů s CHOPN (392 žen) neprokázaly, že by pohlaví, tělesná hmotnost nebo BMI (*body mass index*) měly vliv na farmakokinetiku flutikason-furoátu.

Údaje získané z populační farmakokinetické analýzy u 856 pacientů s astmatem (500 žen) a 1 091 pacientů s CHOPN (340 žen) neprokázaly, že by pohlaví, tělesná hmotnost nebo BMI měly vliv na farmakokinetiku vilanterolu.

Na základě pohlaví, tělesné hmotnosti ani BMI není nutná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické a toxikologické účinky pozorované při podávání flutikason-furoátu nebo vilanterolu v neklinických studiích byly účinky typické pro glukokortikoidy nebo agonisty beta₂-receptorů. Podávání flutikason-furoátu v kombinaci s vilanterolem nevedlo k žádné významné nové toxicitě.

Genotoxicita a kancerogenita

Flutikason-furoát

Flutikason-furoát nebyl ve standardní baterii studií genotoxický a nebyl ani kancerogenní ve studiích celoživotní inhalace u potkanů ani myši při expozicích podobných, jakých se dosahuje u člověka při podávání maximální doporučené dávky (na základě AUC).

Vilanterol-trifenatát

Ve studiích genetické toxicity nebyly vilanterol (ve formě alfa-fenylcinamátu) ani kyselina trifenyloctová genotoxické, což naznačuje, že vilanterol (ve formě trifenatátu) nepředstavuje genotoxické riziko pro člověka.

V souladu s nálezy u dalších agonistů beta₂-receptorů způsoboval vilanterol-trifenatát ve studiích celoživotní inhalace proliferační změny na reprodukčních orgánech u samic potkanů a myši a na hypofýze u potkanů. U potkanů ani myši nebylo prokázáno zvýšení incidence tumorů při expozicích 1,2- resp. 30násobně vyšších, než jsou dosahovány při podávání maximální doporučené dávky u člověka (na základě AUC).

Reprodukční a vývojová toxicita

Flutikason-furoát

Účinky pozorované po inhalačním podání flutikason-furoátu v kombinaci s vilanterolem u potkanů byly podobné účinkům pozorovaným u samotného flutikason-furoátu.

Flutikason-furoát nebyl u potkanů ani králíků teratogenní, ale opožďoval vývoj u potkanů a způsoboval potraty u králíků při dávkách toxických pro matku. Při expozicích přibližně 3násobně vyšších, než jaké jsou dosahovány po podání maximální doporučené dávky u člověka (na základě AUC), nebyly zaznamenány žádné účinky na vývoj potkanů.

Vilanterol-trifenatát

Vilanterol-trifenatát nebyl u potkanů teratogenní. Ve studiích inhalace u králíků způsoboval vilanterol-trifenatát podobné účinky, jaké byly pozorovány u ostatních agonistů beta₂-receptorů (rozštěp patra, otevření očních víček, srůst jednotlivých částí hrudní kosti a flexury/malformace končetin). Při podkožním podávání nebyly při expozicích 84násobně vyšších, než jaké jsou dosahovány při podávání maximální doporučené dávky u člověka (na základě AUC), pozorovány žádné účinky. Flutikason-

furoát ani vilanterol-trifenatát neměly nežádoucí účinky na fertilitu ani prenatalní nebo postnatální vývoj u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Doba použitelnosti po otevření vaničky: 6 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Pokud je přípravek uchováván v chladničce, nechte inhalátor alespoň jednu hodinu před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Na štítek inhalátoru napište datum, do kdy má být inhalátor spotřebován. Datum má být zapsáno ihned, jakmile byl inhalátor vyndán z vaničky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Inhalátor Ellipta se skládá ze světle šedého těla, žlutého krytu náustku a počítadla dávek. Přípravek je uložen v ochranné vaničce z laminované fólie, která obsahuje vysoušedlo silikagel v sáčku. Tato vanička je zatavena odlupovacím fóliovým víčkem.

Inhalátor je zařízení složené z několika komponent, které jsou vyrobeny z polypropylenu, polyetylenu s vysokou hustotou, polyoxymetylenu, polybutylen-tereftalátu, akrylonitril-butadien-styrenu, polykarbonátu a nerezové oceli.

Inhalátor obsahuje dva hliníkové stripy z laminované fólie obsahující 14 nebo 30 dávek (zásoba na 14 nebo 30 dní).

Balení obsahuje inhalátor se 14 nebo 30 dávkami. Vícečetné balení obsahuje 3 inhalátory po 30 dávkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. listopadu 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 26. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

04.07.2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.