

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Relvar 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 flutikazónfuroátu a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu). To zodpovedá jednotkovej dávke 200 mikrogramov flutikazónfuroátu a 25 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá inhalovaná dávka obsahuje približne 25 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok
(Inhalačný prášok).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Astma

Relvar Ellipta je indikovaný na pravidelnú liečbu astmy u dospelých a dospelievajúcich 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

Dospelí a dospelievajúci vo veku 12 rokov a starší

Jedna inhalácia Relvaru Ellipta 184/22 mikrogramov jedenkrát denne.

Pacienti zvyčajne pocítia zlepšenie pľúcnych funkcií do 15 minút po inhalácii Relvaru 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 krátkodobý pôsobiaci beta₂-agonista na dosiahnutie okamžitej úľavy.

Liečba počiatočnou dávkou Relvaru Ellipta 92/22 mikrogramov 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 dlhodobým pôsobiacim beta₂-agonistom. Ak pacienti nie sú dostatočne kontrolovaní Relvarom 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 flutikazónfuroátu/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 Relvaru 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 dlhodobým pôsobiacim beta₂-agonistom.

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

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

Deti mladšie ako 12 rokov

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

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (> 65 rokov)

V tejto skupine pacientov 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 flutikazónfuroátu (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

Relvar Ellipta je určený len na inhalačné použitie.

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.

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.

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

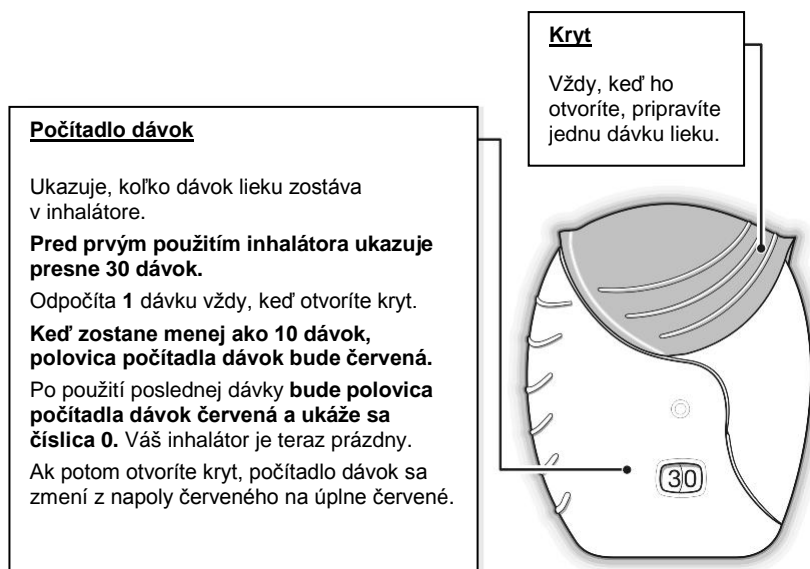
Nižšie uvedené podrobné pokyny na použitie 30-dávkového inhalátora Ellipta (zásoba na 30 dní) platia aj pre 14-dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 14 dní).

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.



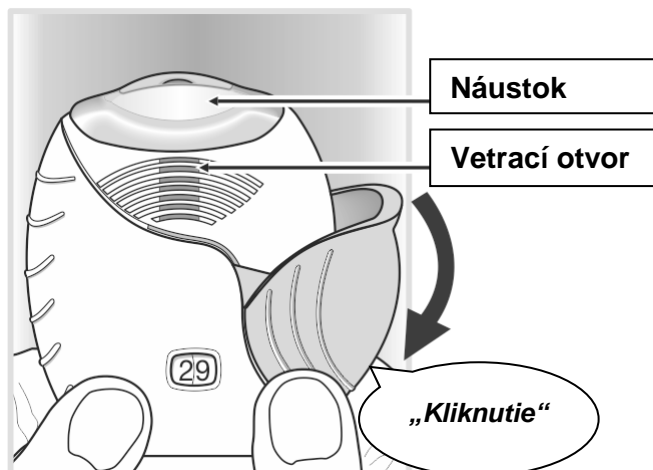
2. Ako pripraviť dávku

Keď budete pripravený užiť dávku, otvorte kryt. **Inhalátorom netraste.**

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

Teraz je liek pripravený na inhaláciu. Počítadlo dávok to potvrdí odpočítaním 1 dávky.

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



3. Ako inhalovať liek

Držte inhalátor mimo úst a vydýchnite čo najviac, ako je to možné bez námahy.

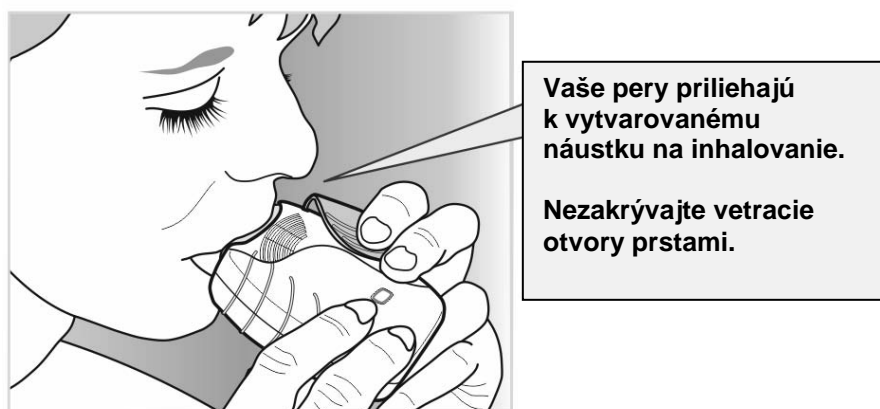
Nevydychujte do inhalátora.

Vložte si náustok medzi pery a pevne ho obomknite perami.

Nezakrývajte vetracie otvory prstami.

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 ani prítomnosť lieku, dokonca ani pri správnom použití inhalátora.

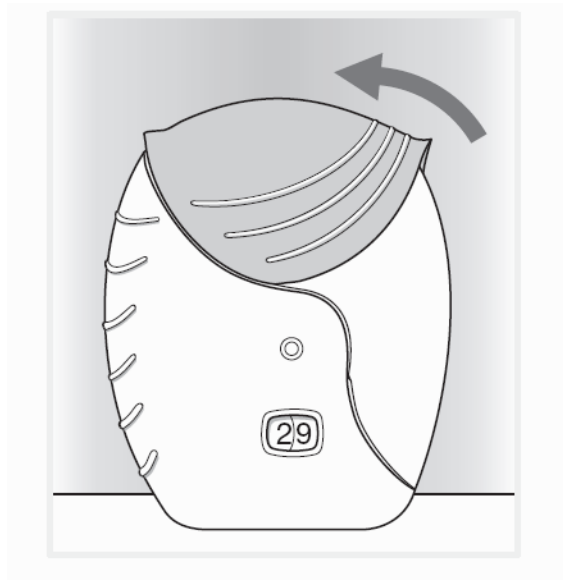
Ak chcete očistiť náustok, použite **suchú papierovú vreckovku predtým**, ako kryt zatvoríte.

4. Zatvorte inhalátor a vypláchnite si ústa

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

Po použití 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

Flutikazónfuroát/vilanterol sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov astmy, 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 nesmú ukončiť liečbu flutikazónfuroátom/vilanterolom bez dohľadu lekára, keďže sa im príznaky po jej ukončení môžu vrátiť.

Počas liečby flutikazónfuroátom/vilanterolom sa môžu vyskytnúť nežiaduce udalosti spojené s astmou a exacerbácie astmy. Pacientov treba upozorniť na to, aby pokračovali v liečbe Relvarom 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 Relvaru Ellipta treba ihneď ukončiť, pacienta vyšetriť a v prípade potreby treba začať alternatívnu liečbu.

Kardiovaskulárne účinky

Pri užívaní liekov so sympatomimetickým účinkom vrátane Relvaru 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 flutikazónfuroátom/vilanterolom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pozri časť 5.1). Flutikazónfuroát/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).

Flutikazónfuroát/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.

Relvar 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 systémových nežiaducich reakcií súvisiacich s kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Pneumónia u pacientov s astmou

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

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičným problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazónfuroátom/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

Flutikazónfuroát 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 flutikazónfuroátu 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 flutikazónfuroát/vilanterol (184/22 mikrogramov) a silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu (400 mg). Súbežné podávanie zvýšilo priemernú hodnotu AUC₍₀₋₂₄₎ flutikazónfuroátu o 36 % a jeho C_{max} o 33 %. Zvýšenie expozície flutikazónfuroátu 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

Flutikazónfuroát aj vilanterol sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp). Klinická farmakologická štúdia so zdravými osobami, ktorým bol súbežne podávaný vilanterol a verapamil, ktorý je silným inhibítorm P-gp a stredne silným inhibítorm CYP3A4, nepreukázala významný vplyv na farmakokinetiku vilanterolu. Klinické farmakologické štúdie so špecifickým inhibítorm P-gp a flutikazónfuroátom 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 flutikazónfuroáte/vilanterole. Relvar 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 flutikazónfuroátu a vilanteroltrifenatátu u gravidných žien.

O podávaní flutikazónfuroátu/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 flutikazónfuroátu alebo vilanteroltrifenatátu 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 flutikazónfuroátom/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 žiaden vplyv flutikazónfuroátu/vilanterolu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Flutikazónfuroát 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 flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroátu 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 nervového systému	Bolesť hlavy Tremor	Veľmi časté Zriedkavé
Poruchy oka	Rozmazané videnie (pozri časť 4.4)	Menej časté
Psychické poruchy	Úzkosť	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Extrasystoly Palpitácie Tachykardia	Menej časté Zriedkavé Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída Paradoxný bronchospazmus Orofaryngálna bolesť Sinusitída Faryngitída Rinitída Kašeľ Dysfónia	Veľmi časté Zriedkavé Časté
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, 85,7 pri FF/VI 92/22 a 42,3 v skupine s VI 22. 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, 42,9 pri FF/VI 92/22 a 12,1 pri VI 22. Napokon, počet smrteľných prípadov pneumónií upravený vzhľadom na expozíciu bol 8,8 pri FF/VI 184/22 v porovnaní s 1,5 pri FF/VI 92/22 a 0 pri VI 22/FF/VI.

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 v porovnaní s 9,6 pri FF/VI 92/22 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 Relvarom Ellipta (2 %) v porovnaní so skupinou s vilanterolom v dávke 22 mikrogramov (< 1%). Hoci v skupinách s Relvarom Ellipta 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 Relvarom Ellipta 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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Predávkovanie flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroátom/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 a iné liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, ATC kód: R03AK10.

Mechanizmus účinku

Flutikazónfuroát a vilanterol sú zástupcami dvoch liekových skupín (syntetický kortikosteroid a selektívny, dlhodobopôsobiaci agonista beta₂-receptorov).

Farmakodynamické účinky

Flutikazónfuroát

Flutikazónfuroát je syntetický trifluórovaný kortikosteroid so silným protizápalovým účinkom. Presný mechanizmus, prostredníctvom ktorého flutikazónfuroát 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).

Vilanteroltrifenatát

Vilanteroltrifenatát je selektívny, dlhodobopôsobiaci agonista beta₂-adrenergických receptorov (*long-acting, beta₂-adrenergic agonist, LABA*).

Farmakologické účinky agonistov beta₂-adrenergických receptorov, vrátane vilanteroltrifenatátu, možno aspoň sčasti pripísať stimulácii vnútrobunkovej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý katalyzuje premenu adenosíntrifosfátu (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 flutikazónfuroát/vilanterol v porovnaní so samotným flutikazónfuroátom, 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 flutikazónfuroátu/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 flutikazónfuroátu/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 flutikazónfuroátu/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 = flutikazónfuroát/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 flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov (približne 1 prípad na každých 7 rokov). Pomer výskytu exacerbácií pri liečbe flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s osobami liečenými FF 92 mikrogramov ($p = 0,014$). Dvadsaťštyrihodinový bronchodilatačný účinok flutikazónfuroátu/vilanterolu sa zachoval počas celého jednoročného obdobia liečby bez toho, že by sa preukázala strata účinnosti (bez výskytu tachyfyaxie). Pri liečbe flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroátom/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/flutikazónpropionát

V 24-týždňovej štúdiu (HZA113091) s dospelými a dospelievajúcimi pacientmi s nekontrolovanou perzistujúcou astmou sa tak pri liečbe flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroát/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 flutikazónfuroátom/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) flutikazónfuroátu/vilanterolu 92/22 μ g jedenkrát denne v porovnaní so salmeterolom/FP 50/250 μ g dvakrát denne u dospelých a dospelievajúcich, ktorých astma bola optimálne kontrolovaná po 4 týždňoch otvorenej liečby salmeterolom/FP 50/250 μ g 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.

Flutikazónfuroát 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 flutikazónfuroátu/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 flutikazónfuroátom/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 flutikazónfuroátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov v porovnaní s liečbou samotným FF 92 mikrogramov alebo samotným vilanterolom 22 mikrogramov. Tak liečba flutikazónfuroátom/vilanterolom 92/22 mikrogramov, ako aj liečba FF 92 mikrogramov prakticky odstránila neskorú astmatickú odpoveď v porovnaní s liečbou samotným vilanterolom. Liečba flutikazónfuroátom/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.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Relvarom Ellipta v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s astmou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa flutikazónfuroát aj vilanterol v rozsiahlej miere distribuujú s priemerným distribučným objemom v rovnovážnom stave 661 l a 165 l, v uvedenom poradí. Flutikazónfuroát aj vilanterol sa slabo viažu na erytrocyty. V *in vitro* podmienkach bola väzba flutikazónfuroátu 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*.

Flutikazónfuroát a vilanterol sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp), predpokladá sa však, že súbežné podávanie flutikazónfuroátu/vilanterolu s inhibítormi P-gp pravdepodobne nezmení systémovú expozíciu flutikazónfuroátu ani vilanterolu, keďže oba sú dobre absorbovateľnými molekulami.

Biotransformácia

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

Flutikazónfuroát sa primárne metabolizuje hydrolyzou 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 flutikazónfuroát 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 flutikazónfuroátu/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 flutikazónfuroátu/vilanterolu u pacientov mladších ako 12 rokov sa nesledovala. Bezpečnosť a účinnosť flutikazónfuroátu/vilanterolu u detí mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (> 65 rokov)

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

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

Porucha funkcie obličiek

Klinická farmakologická štúdia s flutikazónfuroátom/vilanterolom ukázala, že ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nemala za následok významne vyššiu expozíciu flutikazónfuroátu 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 flutikazónfuroátu/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 flutikazónfuroátu (až na trojnásobok, keď sa merala na základe $AUC_{(0-24)}$). Zvýšenie systémovej expozície flutikazónfuroátu u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupňa B Childovej-Pughovej klasifikácie; pri podávaní flutikazónfuroátu/vilanterolu 184/22 mikrogramov) sa v porovnaní so zdravými osobami spájalo s priemerným 34 % znížením hladiny koncentrácie kortizolu v sére. Systémová expozícia flutikazónfuroátu 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 flutikazónfuroátu/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 flutikazónfuroát/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 $AUC_{(0-24)}$ flutikazónfuroátu 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 flutikazónfuroátu.

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 flutikazónfuroátu alebo vilanterolu v predklinických štúdiách boli rovnaké ako tie, ktoré sa typicky spájajú buď s glukokortikosteroidmi, alebo s beta₂-agonistami. Podávanie flutikazónfuroátu v kombinácii s vilanterolom nevedlo k významnej novej toxicite.

Genotoxicita a karcinogenita

Flutikazónfuroát

Flutikazónfuroát 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.

Vilanteroltrifenatát

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 vilanteroltrifenatát mal proliferatívne účinky na reprodukčný systém samíc potkanov a myší a na hypofýzu potkanov. U potkanov sa pri expozícii 2-násobne vyššej a u myší pri expozícii 30-násobne vyššej ako je expozícia dosahovaná po maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí, na základe AUC, nezistilo zvýšenie výskytu tumorov.

Reprodukčná toxicita

Flutikazónfuroát

Účinky pozorované po inhalačnom podávaní flutikazónfuroátu v kombinácii s vilanterolom u potkanov boli podobné ako účinky pozorované po podávaní samotného flutikazónfuroátu. Flutikazónfuroát 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.

Vilanteroltrifenatát

Vilanteroltrifenatát nebol teratogénny u potkanov. V štúdiách s inhalačným podávaním králikom spôsobil vilanteroltrifenatát 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 flutikazónfuroát, ani vilanteroltrifenatát nemali nežiaduce účinky na fertilitu alebo prenatalny a postnatalny vývoj u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Inhalátor sa má používať v priebehu 6 týždňov od prvého otvorenia vaničky.

Napište 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 pozostáva zo svetlošedého korpusu, žltého krytu náustka a počítadla dávok a je zabalený vo vaničke z laminátovej fólie obsahujúcej vrečko s vysúšadlom. Vanička je uzatvorená odnímateľnou fóliou.

Inhalátor obsahuje dva stripy z laminátovej hliníkovej fólie so 14 alebo 30 dávkami.

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

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 a iné zaobchádzanie s liekom

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

Pokyny na použitie, pozri časť 4.2.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glaxo Group Limited.

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Spojené kráľovstvo.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. novembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2018

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