

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu). Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 100 mikrogramów flutykazonu furoinianu i 25 mikrogramów wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka dostarczona zawiera w przybliżeniu 25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony

Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze (Ellipta) z żółtą osłoną ustnika i licznikiem dawek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma

Relvar Ellipta jest wskazany do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta₂-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego, wziewnego beta₂-mimetyku, stosowanego doraźnie.
- u pacjentów, u których astma jest odpowiednio kontrolowana za pomocą kortykosteroidu wziewnego stosowanego z długo działającym beta₂-mimetykiem.

POChP (Przewlekła obturacyjna choroba płuc)

Relvar Ellipta jest wskazany w objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV₁ <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Astma

U pacjentów z astmą należy stosować produkt Relvar Ellipta o mocy zawierającej dawkę flutykazonu furoinianu (FF) dostosowaną do ciężkości ich choroby. Należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów z astmą dawka 100 mikrogramów flutykazonu furoinianu (FF) raz na dobę w przybliżeniu odpowiada dawce 250 mikrogramów flutykazonu propionianu (FP) dwa razy na dobę, podczas gdy dawka 200 mikrogramów FF raz na dobę w przybliżeniu odpowiada dawce 500 mikrogramów FP dwa razy na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie wziewnego kortykosteroidu w dawce małej do średniej w skojarzeniu z długo działającym beta₂-mimetykiem, jako dawkę początkową należy rozważyć jedną inhalację produktu leczniczego Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy raz na dobę. Jeśli kontrola astmy u pacjenta jest niewystarczająca podczas stosowania dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, dawkę można zwiększyć do 184 mikrogramów / 22 mikrogramy, co może zapewnić dodatkową poprawę kontroli astmy.

Pacjentów należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka flutykazonu furoinianu z wilanterolem, którą otrzymuje pacjent była dawką optymalną. Dawkę można zmienić tylko na zalecenie lekarza. Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie większej dawki wziewnego kortykosteroidu w skojarzeniu z długo działającym beta₂-mimetykiem, należy rozważyć zastosowanie dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy.

Pacjenci zwykle odczuwają poprawę czynności płuc w ciągu 15 minut od inhalacji produktu leczniczego Relvar Ellipta. Jednakże pacjentów należy poinformować, że regularne, codzienne stosowanie produktu jest niezbędne do utrzymania kontroli objawów astmy, i że należy kontynuować stosowanie nawet, gdy objawy ustąpiły.

Jeśli objawy wystąpią w okresie pomiędzy dawkami, należy zastosować krótko działający, wziewny beta₂-mimetyk w celu uzyskania doraźnej poprawy.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Relvar Ellipta u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy.

Nie należy stosować produktu leczniczego Relvar Ellipta u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2.

POChP

Dorośli w wieku 18 lat i powyżej

Jedna inhalacja Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy raz na dobę.

Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy nie jest wskazany u pacjentów z POChP. Nie ma żadnych dodatkowych korzyści ze stosowania dawki 184 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu do dawki 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i istnieje zwiększone ryzyko zapalenia płuc i wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci zwykle odczuwają poprawę czynności płuc w ciągu 16-17 minut po inhalacji produktu leczniczego Relvar Ellipta.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Relvar Ellipta u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badania dotyczące pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego na flutykazonu furoinian (zarówno C_{max} i AUC) (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z kortykosteroidami może być większe.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawka maksymalna to 92 mikrogramy / 22 mikrogramy (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Relvar Ellipta przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego przez usta.

Należy go stosować codziennie o tej samej porze.

Ostateczną decyzję, czy dawkę należy stosować rano czy wieczorem, należy pozostawić lekarzowi.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną wodą bez połykania.

W razie pominięcia dawki, następną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Jeśli inhalator jest przechowywany w lodówce, przed użyciem należy pozostawić go w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę.

Przed pierwszym użyciem inhalatora, nie ma potrzeby sprawdzania, czy działa poprawnie, ani przygotowywania go do użycia w szczególny sposób. Należy przestrzegać instrukcji „krok po kroku”.

Inhalator Ellipta jest dostarczany w opakowaniu (zasobniku) zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Saszetkę zawierającą środek pochłaniający wilgoć należy wyrzucić i nie należy jej otwierać, jeść ani wdychać.

Należy poinformować pacjenta, aby nie otwierał zasobnika, dopóki nie jest gotowy do inhalacji dawki. Po wyjęciu inhalatora z zasobnika, pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". Na etykiecie inhalatora w polu występującym po określeniu „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować. Po pierwszym otwarciu zasobnik można wyrzucić.

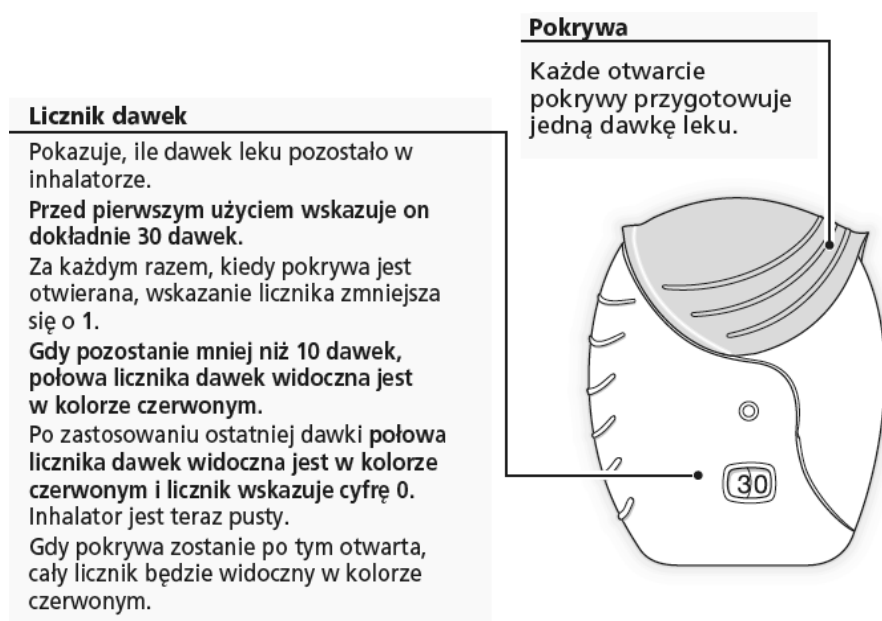
Przedstawiona poniżej szczegółowa instrukcja stosowania inhalatora Ellipta zawierającego 30 dawek (na 30 dni stosowania) ma również zastosowanie do inhalatora Ellipta zawierającego 14 dawek (na 14 dni stosowania).

Instrukcja stosowania

1. Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania

Gdy pokrywa inhalatora Ellipta jest otwierana i zamykana bez inhalacji produktu leczniczego, dawka zostanie utracona.

Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji. Nie jest możliwe przypadkowe, dodatkowe zastosowanie produktu leczniczego lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.

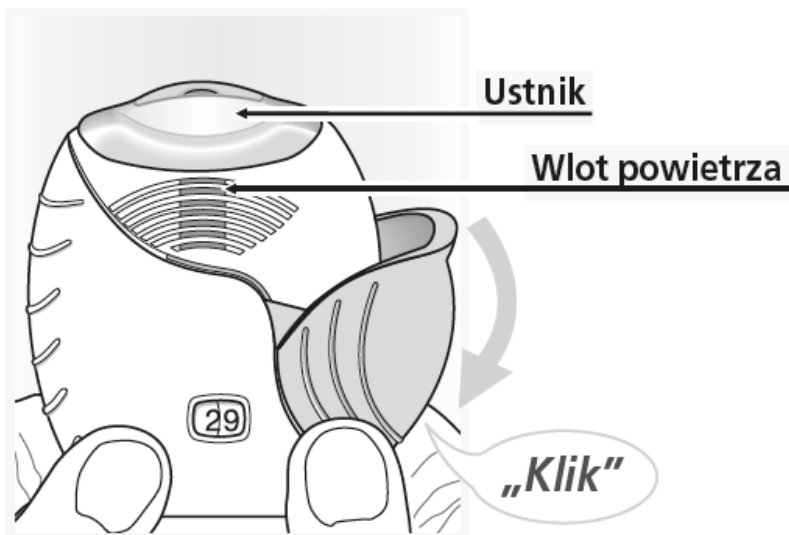


2. Przygotowanie dawki

Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy do inhalacji dawki. Inhalatorem nie wolno wstrząsać.

Należy przesunąć pokrywę w dół, aż do usłyszenia „kliknięcia”. Produkt leczniczy jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1. Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy produktu leczniczego i należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.



3. Jak zainhalować produkt leczniczy

Inhalator należy trzymać z dala od ust i wykonać wydech aż do granicy odczuwalnego komfortu. Nie wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.

Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie blokować palcami wlotu powietrza podczas użycia.

- Należy wykonać jeden długi, równomierny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (co najmniej 3-4 sekundy)
- Wyjąć inhalator z ust
- Wykonać spokojny i delikatny wydech.



Kształt ustnika jest tak wyprofilowany, aby pasował do ust.
Nie blokować palcami wlotu powietrza.

Pacjenci mogą nie wyczuć produktu leczniczego, ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

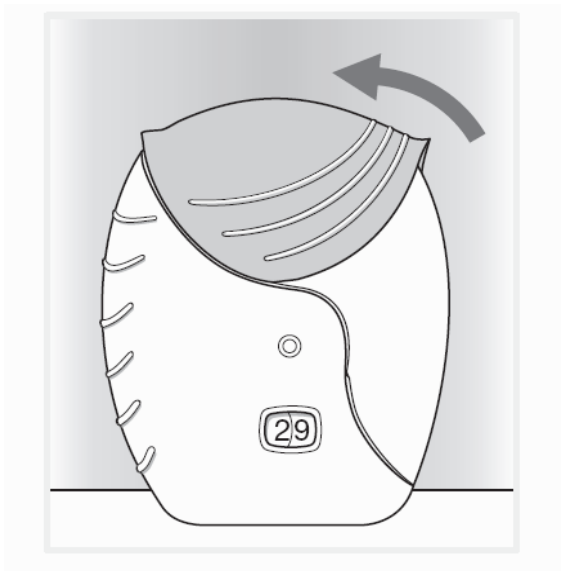
W celu oczyszczenia ustnika inhalatora należy użyć suchej chusteczki zanim zamknie się jego pokrywą.

4. Zamykanie inhalatora i płukanie jamy ustnej

Przesunąć pokrywą ku górze tak, aby zakryć ustnik.

Po użyciu inhalatora należy przepłukać jamę ustną wodą – nie połykać.

Dzięki temu prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak ból jamy ustnej lub gardła, będzie mniejsze.



4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pogorszenie kontroli choroby

Flutykazonu furoinianu z wilanterolem nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy lub zaostrzenia POChP. W tym celu konieczne jest zastosowanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów, świadczy o pogorszeniu kontroli choroby i lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nie należy przerywać leczenia flutykazonu furoinianem z wilanterolem w astmie lub POChP bez nadzoru lekarza, ponieważ po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Podczas leczenia z zastosowaniem flutykazonu furoinianu z wilanterolem mogą wystąpić zaostrzenia i zdarzenia niepożądane związane z astmą. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Relvar Ellipta nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po przyjęciu leku może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagle nasilającym się świszczącym oddechem. Należy niezwłocznie zastosować krótko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Relvar Ellipta, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Zaburzenia czynności układu krążenia

Podczas stosowania sympatykomimetycznych produktów leczniczych, w tym produktu Relvar Ellipta, mogą występować zaburzenia czynności układu krążenia, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe. W badaniu kontrolowanym placebo u osób z umiarkowaną postacią POChP i chorobą układu krążenia w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, nie stwierdzono zwiększenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących furoinian flutykazonu z wilanterolem w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1). Jednakże flutykazonu

furoinian z wilanterolem należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia lub z zaburzeniami rytmu serca, z nadczynnością tarczycy, z niewyrównaną hipokaliemią lub u pacjentów z predyspozycją do występowania małych stężeń jonów potasowych w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, należy stosować dawkę 92 mikrogramy / 22 mikrogramy. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów (patrz punkt 5.2).

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie, jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra i dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

Flutykazonu furoinian z wilanterolem należy stosować z ostrożnością u pacjentów z gruźlicą płuc lub u pacjentów z przewlekłymi lub nieleczonymi zakażeniami.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Hiperglikemia

Odnotowano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych ze względu na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Zapalenie płuc u pacjentów z astmą

Przypadki zapalenia płuc u pacjentów z astmą występowały często podczas stosowania większych dawek. Liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z astmą przyjmujących flutykazonu furoinian

z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy była większa, w porównaniu do tych otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy lub placebo (patrz punkt 4.8). Nie zidentyfikowano czynników ryzyka.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na małe stężenia leków w osoczu po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawkach leczniczych, wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków uważane jest za mało prawdopodobne.

Interakcje z lekami beta-adrenolitycznymi

Leki beta₂-adrenolityczne mogą osłabiać lub blokować działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Należy unikać stosowania zarówno leków niewybiórczo, jak i wybiórczo blokujących receptory beta₂-adrenergiczne, chyba że istnieją ważne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie.

Interakcje z inhibitorami CYP3A4

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są szybko eliminowane w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia zależnego od enzymu CYP3A4 w wątrobie.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, rytonawir oraz produktami zawierającymi kobicystat), ponieważ może to spowodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazonu furoinian i wilanterol. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. W badaniu interakcji z inhibitorami CYP3A4 z zastosowaniem dawek wielokrotnych, zdrowym ochotnikiem podawano flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem (400 mg). Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC₍₀₋₂₄₎ i C_{max} flutykazonu furoinianu odpowiednio o 36% i 33%. Zwiększenie ekspozycji na flutykazonu furoinian związane było ze zmniejszeniem średniej ważonej stężenia kortyzolu w surowicy o 27% w przedziale czasowym 0-24 godzin. Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC_(0-t) i C_{max} wilanterolu odpowiednio o 65% i 22%. Zwiększenie ekspozycji na wilanterol nie było związane ze zwiększeniem ogólnoustrojowego wpływu beta₂-mimetyku na częstość akcji serca, stężenie potasu we krwi lub odstęp QTcF.

Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie wilanterolu z werapamilem, który jest silnym inhibitorem P-gp i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, u osób zdrowych w klinicznym badaniu farmakologicznym nie wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetykę wilanterolu. Nie przeprowadzono klinicznych badań farmakologicznych ze specyficznym inhibitorem glikoproteiny P i flutykazonu furoinianem.

Produkty lecznicze sympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie innych leków sympatykomimetycznych (pojedynczo lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane flutykazonu furoinianu z wilanterolem. Produktu leczniczego Relvar Ellipta nie należy stosować w skojarzeniu z innymi długo działającymi agonistami

receptora beta₂-adrenergicznego lub produktami leczniczymi zawierającymi długo działającego agonistę receptora beta₂-adrenergicznego.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję przy ekspozycjach, które nie są istotne klinicznie (patrz punkt 5.3). Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu u kobiet w ciąży.

Stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Istnieją niewystarczające dane dotyczące przenikania flutykazonu furoinianu lub trifenylooctanu wilanterolu i (lub) ich metabolitów do mleka ludzkiego. Jednak w mleku ludzkim wykrywane są inne kortykosteroidy i agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flutykazonu furoinianu ani wilanterol nie wpływają lub wywierają nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z flutykazonu furoinianem i wilanterolem wykorzystano dane pochodzące z dużych badań klinicznych dotyczących astmy i POChP. Do badań klinicznych dotyczących astmy, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych, włączono w sumie 7034 pacjentów. Do badań klinicznych dotyczących POChP, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych, włączono w sumie 6237 pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi flutykazonu furoinianu i wilanterolu były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Z wyjątkiem zapalenia płuc i złamań, profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z astmą i POChP. W trakcie badań klinicznych, zapalenie płuc i złamania były częściej obserwowane u pacjentów z POChP.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc* Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie oskrzeli Grypa Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka i pokrzywka	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenie	Bardzo często Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Skurcze dodatkowe Kołatanie serca Tachykardia	Niezbyt często Rzadko Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie nosogardzieli Ból jamy ustnej i gardła Zapalenie zatok Zapalenie gardła Zapalenie błony śluzowej nosa Kaszel Bezgłos Paradoksalny skurcz oskrzeli	Bardzo często Często Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Ból pleców Złamania kości** Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często

*, ** Patrz poniżej ‘Opis wybranych działań niepożądanych’

Opis wybranych działań niepożądanych

*Zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)

W zintegrowanej analizie dwóch badań o tej samej konstrukcji, trwających jeden rok każde, z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP (średni wynik FEV₁ po podaniu produktu rozszerzającego oskrzela wynosił 45% wartości należnej, SD 13%), u których wystąpiło zaostrzenie w poprzednim roku (n = 3255), liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 97,9 w grupie pacjentów otrzymujących flutyzakonu furoinian z wilanterolem (FF/VI) w dawce 184 mikrogramy /

22 mikrogramy; 85,7 w grupie pacjentów otrzymujących FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 42,3 w grupie pacjentów otrzymujących wilanterol (VI) w dawce 22 mikrogramy. W przypadku ciężkiego zapalenia płuc analogiczna liczba zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła odpowiednio 33,6, 35,5 i 7,6, podczas gdy w przypadku poważnego zapalenia płuc liczba odpowiadających zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła 35,1 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, 42,9 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 12,1 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy. I na koniec, skorygowana o wartości ekspozycji, częstość występowania przypadków śmiertelnego zapalenia płuc wynosiła 8,8 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, w porównaniu z 1,5 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 0 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy.

W kontrolowanym placebo badaniu (SUMMIT) u osób z umiarkowaną postacią POChP (średni wynik FEV₁ po podaniu produktu rozszerzającego oskrzela wynosił 60%, SD 6%), i chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego, częstość występowania zapalenia płuc u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem (FF/VI), flutykazonu furoinian (FF), wilanterol (VI) i placebo określono odpowiednio: jako zdarzenia niepożądane (6%, 5%, 4%, 5%); jako ciężkie zdarzenia niepożądane (3%, 4%, 3%, 3%); zgony w trakcie leczenia z powodu zapalenia płuc stwierdzono odpowiednio (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); skorygowane częstości ekspozycji (na 1000 lat leczenia) to odpowiednio: zdarzenia niepożądane (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); ciężkie zdarzenia niepożądane (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); zgony w trakcie leczenia z powodu zapalenia płuc (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

W zintegrowanej analizie 11 badań dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość występowania zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 18,4 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu do 9,6 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 8,0 w grupie placebo.

****Złamania**

W dwóch 12 miesięcznych badaniach o tej samej konstrukcji w sumie u 3255 pacjentów z POChP częstość złamań kości była ogólnie mała we wszystkich grupach, z większą częstością we wszystkich grupach otrzymujących Relvar Ellipta (2%) w porównaniu z grupą otrzymującą wilanterol w dawce 22 mikrogramy (<1 %). Choć złamań w grupach otrzymujących Relvar Ellipta było więcej w porównaniu do grupy otrzymującej wilanterol w dawce 22 mikrogramy, złamania zwykle związane ze stosowaniem kortykosteroidów (np. kompresja rdzenia kręgowego / złamania kręgów piersiowych, złamania kości biodrowej i panewki stawu biodrowego) występowały u mniej niż 1% pacjentów z grup leczonych produktem Relvar Ellipta i wilanterolem.

W badaniu SUMMIT częstość występowania wszystkich zdarzeń dotyczących złamań u pacjentów otrzymujących FF/VI, FF, VI i placebo wyniosła 2% w każdym ramieniu; złamania zwykle związane ze stosowaniem wżewnych kortykosteroidów (ICS) stanowiły mniej niż 1% w każdym ramieniu. Skorygowane częstości ekspozycji (na 1000 lat leczenia) dla wszystkich zdarzeń dotyczących złamań to odpowiednio 13,6; 12,8; 13,2; 11,5; a dla zdarzeń dotyczących złamań zwykle związanych ze stosowaniem ICS to odpowiednio 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

W zintegrowanej analizie 11 badań klinicznych dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość złamań wynosiła <1%, i zwykle związane były one z urazem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy

Przedawkowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem może wywoływać objawy związane z działaniem poszczególnych składników, w tym obserwowane w przypadku przedawkowania innych agonistów receptora beta₂ i zgodne ze znanymi działaniami grupy wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.4).

Leczenie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem. W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

Zastosowanie kardioselektywnych beta-adrenolityków należy rozważyć jedynie w przypadku ciężkich skutków przedawkowania wilanterolu, które są istotne klinicznie i nie reagują na leczenie podtrzymujące. Kardioselektywne beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodnie z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznym, kod ATC: R03AK10

Mechanizm działania

Flutykazonu furoinian i wilanterol należą do dwóch grup leków (syntetyczny kortykosteroid i selektywny, długo działający agonista receptora beta₂).

Działania farmakodynamiczne

Flutykazonu furoinian

Flutykazonu furoinian jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Dokładny mechanizm działania flutykazonu furoinianu na objawy astmy i POChP nie jest znany. Wykazano, że kortykosteroidy mają szeroki zakres działań na wiele rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, limfocyty) i mediatorów (np. cytokin i chemokin biorących udział w reakcji zapalnej).

Wilanterolu trifenylooctan

Wilanterolu trifenylooctan jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora beta₂ (LABA). Farmakologiczne działania agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, w tym trifenylooctanu wilanterolu, przynajmniej w części wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenosyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenosyno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.

Między kortykosteroidami i LABA występują oddziaływania na poziomie molekularnym, w wyniku których steroidy aktywują gen receptora beta₂, zwiększając wrażliwość i liczbę receptorów, a LABA wstępnie aktywują receptor glikokortykosteroidowy dla dalszej aktywacji w obecności steroidu, i nasilają translokację do jądra komórki. Te synergiczne interakcje znajdują odzwierciedlenie w zwiększonym działaniu przeciwzapalnym, co wykazano *in vitro* i *in vivo* dla różnych komórek zapalnych związanych z patofizjologią zarówno astmy, jak i POChP. W komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u osób z POChP, obserwowano większe działanie przeciwzapalne w obecności skojarzenia flutykazonu furoinianu z wilanterolem w porównaniu z samym flutykazonu furoinianem w stężeniach osiągniętych podczas stosowania dawek terapeutycznych. Wzmocnione działanie przeciwzapalne składnika LABA było podobne do uzyskanego w przypadku stosowania innych skojarzeń ICS/LABA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Astma

W trzech podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach III fazy (HZA106827, HZA106829 i HZA106837) o różnym czasie trwania, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. U wszystkich pacjentów stosowano ICS (wziewny kortykosteroid) z lub bez LABA przez co najmniej 12 tygodni przed 1. wizytą. W badaniu HZA106837 u wszystkich pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zaostrzenie wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów w roku poprzedzającym 1. wizytę. Podczas 12-tygodniowego badania HZA106827 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 201] i FF w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 205] w porównaniu z placebo raz na dobę [n = 203]. Podczas 24-tygodniowego badania HZA106829 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 197] i FF w dawce 184 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 194]), w porównaniu do FP w dawce 500 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [n = 195].

W badaniach HZA106827 i HZA106829 skojarzonymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były zmiana FEV₁ (ang. trough FEV₁) na koniec okresu leczenia względem wartości początkowej przy 1. wizycie w poradni (przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela i podaniem dawki) u wszystkich badanych i średnia ważona serii FEV₁ w ciągu 0-24 godzin obliczana po podaniu dawki w podgrupie osób na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków podczas leczenia była drugorzędowym punktem końcowym. Wyniki uzyskane w tych badaniach dla pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych są opisane w tabeli 1.

Tabela 1 - Wyniki pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych w badaniach HZA106827 i HZA106829

Numer badania	HZA106829		HZA106827	
	Dawka lecznicza FF/VI* (mikrogramy)	FF/VI 184 / 22 raz na dobę vs FF 184 raz na dobę	FF/VI 184 / 22 raz na dobę vs FP 500 dwa razy na dobę	FF/VI 92 / 22 raz na dobę vs FF 92 raz na dobę
Zmiana FEV₁ (ang. trough FEV₁) od wartości początkowej do ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF)				
Różnica w leczeniu wartość p (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)
Średnia ważona serii FEV₁ w ciągu 0-24 godzin po podaniu dawki				
Różnica w leczeniu wartość p (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)

Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków				
Różnica w leczeniu	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
wartość p	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bezobjawowych				
Różnica w leczeniu	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
wartość p	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Zmiana szczytowego porannego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (AM PEF)				
Różnica w leczeniu	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
wartość p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
Zmiana szczytowego wieczornego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (PM PEF)				
Różnica w leczeniu	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
wartość p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = flutykazonu furoinian z wilanterolem

Czas trwania leczenia w badaniu HZA106837 był zmienny (od minimum 24 tygodni do maksymalnie 76 tygodni, z czego większość pacjentów leczono przez co najmniej 52 tygodnie). W badaniu HZA106837 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy [n = 1009] lub FF w dawce 92 mikrogramy [n = 1010], oba podawane raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania HZA106837 był czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy. Ciężkie zaostrzenie astmy było definiowane jako zaostrzenie astmy, wymagające stosowania kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji, lub konieczność wizyty w oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Skorygowaną średnią zmianę od wartości początkowej FEV₁ (ang. trough FEV₁) oceniano również jako drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniu HZA106837 ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy zmniejszyło się o 20% w porównaniu z FF w dawce 92 mikrogramy w monoterapii (współczynnik ryzyka 0,795, p = 0,036 95% CI 0,642; 0,985). Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u jednego pacjenta na rok wynosiła 0,19 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 5 lat) i 0,14 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 7 lat). Stosunek częstości zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy wynosił 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Stanowi to 25% zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu do tych leczonych flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy (p = 0,014). 24-godzinne działanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem rozszerzające oskrzela utrzymywało się przez cały, roczny okres leczenia bez oznak utraty skuteczności (brak tachyfilaksji). U pacjentów stosujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy w sposób stały uzyskiwano poprawę od 83 ml do 95 ml FEV₁ (ang. trough FEV₁) w tygodniach 12., 36. i 52. i punkcie końcowym w porównaniu z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy (p <0,001 95% CI: 52, 126 ml w punkcie końcowym). Czterdzieści cztery procent pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy było dobrze kontrolowanych (ACQ7 ≤0,75) na koniec leczenia w porównaniu z 36% pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy (p<0,001 95% CI 1,23 i 1,82).

Badania porównawcze ze skojarzeniem salmeterolu z flutykazonu propionianem

W 24-tygodniowym badaniu (HZA113091) u pacjentów dorosłych i młodzieży z niekontrolowaną, przewlekłą astmą zarówno w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy raz na dobę wieczorem, jak i salmeterol z flutykazonu propionianem podawany w dawce 50 mikrogramów / 250 mikrogramów dwa razy na dobę wykazano poprawę czynności płuc w porównaniu do początku badania. Skorygowane średnie zmian od wartości początkowej FEV₁ jako średnie ważone wartości FEV₁ w okresie 0-24 godzin wynoszące 341 ml (flutykazonu furoinian z wilanterolem) i 377 ml (salmeterol z flutykazonu propionianem) wykazały ogólną poprawę czynności płuc w ciągu 24 godzin dla obu rodzajów leczenia. Skorygowana średnia różnica wyników leczenia wynosząca -37 ml między grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,162$). Różnica w skorygowanej średniej wynosząca -19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) pomiędzy średnimi wartościami LS zmiany od wartości początkowej FEV₁ (ang. trough FEV₁) uzyskanymi u osób z grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem (281 ml) i u osób z grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem (300 ml), nie była statystycznie istotna ($p = 0,485$).

24-tygodniowe randomizowane badanie (201378), z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy równoległej przeprowadzono, aby wykazać równoważność (z marginesem -100 ml dla zmiany FEV₁ w stosunku do wartości początkowej - *trough* FEV₁) flutykazonu furoinianu z wilanterolem 92 mikrogramy / 22 mikrogramy podawanymi raz na dobę i salmeterolu z flutykazonu propionianem 50 mikrogramów / 250 mikrogramów podawanymi dwa razy na dobę u dorosłych i młodzieży, u których astma była dobrze kontrolowana po 4 tygodniach leczenia prowadzonego metodą otwartej próby z zastosowaniem salmeterolu z flutykazonu propionianem 50 mikrogramów / 250 mikrogramów podawanymi dwa razy na dobę (N = 1504). Wykazano, że czynność płuc u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej FF/VI raz na dobę jest porównywalna do uzyskanej u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem dwa razy na dobę [różnica w stosunku do wartości początkowej FEV₁ +19 ml (95% CI: -11, 49)].

Nie prowadzono badań porównawczych, z zastosowaniem skojarzenia flutykazonu propionianu z salmeterolem ani z innymi skojarzeniami ICS z LABA, mających na celu odpowiednie porównanie działania w zaostrzeniach astmy.

Flutykazonu furoinian stosowany w monoterapii

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (FFA112059), oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [$n = 114$] oraz flutykazonu propionianu w dawce 250 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [$n = 114$] w porównaniu do placebo [$n = 115$] u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. Wszyscy pacjenci przez co najmniej 4 tygodnie przed 1. wizytą (wizyta decydująca o włączeniu do badania) musieli przyjmować wziewny kortykosteroid (ICS) w stałej dawce i niedozwolone było przyjmowanie długo działających agonistów receptora beta (LABA) w ciągu 4 tygodni od 1. wizyty. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana od wartości początkowej w czasie wizyty w poradni (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela i początkowej dawki) FEV₁ (ang. trough FEV₁) do wartości obserwowanych na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków w ciągu 24-tygodniowego okresu leczenia była drugorzędowym punktem końcowym. W 24. tygodniu badania w grupach otrzymujących flutykazonu furoinian (FF) i flutykazonu propionian (FP) wartość FEV₁ (ang. trough FEV₁) zwiększyła się odpowiednio o 146 ml (95% CI: 36; 257 ml, $p = 0,009$) i 145 ml (95% CI: 33; 257 ml, $p = 0,011$), w porównaniu do placebo. W grupach otrzymujących FF i FP odnotowano zwiększenie odsetka dla 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków odpowiednio o 14,8% (95% CI: 6,9; 22,7, $p < 0,001$) i 17,9% (95% CI: 10,0; 25,7, $p < 0,001$), w porównaniu do placebo.

Badanie prowokacji alergenem

W naprzemiennym czterogrupowym badaniu kontrolowanym placebo z podaniem wielokrotnym (HZA113126) oceniane było ochronne działanie na oskrzela flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy we wczesnej i późnej fazie reakcji astmatycznej na wziewny alergen u pacjentów z łagodną astmą. Pacjenci byli przydzieleni losowo do grup otrzymujących odpowiednio flutykazonu furoinian (FF) z wilanterolem (VI) w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, FF w dawce 92 mikrogramy, wilanterolu w dawce 22 mikrogramy lub placebo raz na dobę przez 21 dni, a następnie narażani na prowokację alergenem po 1 godzinie od podania ostatniej dawki. Stosowanymi alergenami były roztocza kurzu domowego, sierść kota lub pyłek brzozy; wybór został oparty na indywidualnych badaniach przesiewowych. Serie pomiarów FEV₁ porównano z wartościami przed narażeniem na alergen uzyskanymi po inhalacji soli fizjologicznej (wartość początkowa). Podsumowując, największe oddziaływanie we wczesnej reakcji astmatycznej obserwowano w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu z grupą otrzymującą tylko flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy lub grupą otrzymującą tylko wilanterol w dawce 22 mikrogramy. Zarówno podawanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, jak i samego flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy praktycznie powodowało zniesienie późnej reakcji astmatycznej w porównaniu z podawaniem samego wilanterolu. Flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy zapewniał znacznie większą ochronę przed nadreaktywnością oskrzeli wywołaną alergenem w porównaniu z monoterapiami flutykazonu furoinianem i wilanterolem, w prowokacji metacholiną w badaniu w dniu 22.

Badanie dotyczące ochronnego działania na oskrzela i oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)

Ochronne działanie FF na oskrzela i oś HPA w porównaniu z FP lub budezonidem (BUD) oceniano w kontrolowanym placebo, badaniu naprzemiennym (crossover study) (203162) eskalacji dawki wielokrotnej u 54 osób dorosłych z astmą w wywiadzie, charakteryzującą się nadwrażliwością dróg oddechowych i FEV₁ \geq 65% wartości należnej. Pacjentów przydzielano losowo do jednego lub dwóch okresów leczenia, obejmujących pięć 7-dniowych faz zwiększania dawki FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramów na dobę), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogramów na dobę), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogramów na dobę) lub placebo. Po każdej fazie zwiększania dawki oceniano działanie ochronne na oskrzela poprzez ocenę nadwrażliwości dróg oddechowych na adenozyyny-5'-monofosforan (AMP) (prowokacyjne stężenie powodujące \geq 20% zmniejszenie FEV₁ [AMP PC20]) i 24-godzinną średnią ważoną stężenia kortyzolu w osoczu.

W zatwierdzonych zakresach dawek terapeutycznych stosowanych w astmie wartości AMP PC20 (mg/ml) i hamowanie wydzielania kortyzolu (%) wynosiły odpowiednio od 81 do 116 mg/ml i od 7% do 14% w przypadku FF (100 do 200 mikrogramów na dobę), od 20 do 76 mg/ml i od 7% do 50% dla FP (200 do 2000 mikrogramów na dobę) i od 24 do 54 mg/ml i od 13% do 44% dla BUD (400 do 1600 mikrogramów na dobę).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Program badań klinicznych POChP obejmował jedno 12-tygodniowe badanie (HZA113107), dwa 6-miesięczne badania (HZA112206, HZA112207), dwa roczne (HZA102970, HZA102871) i jedno trwające >1 rok badanie (SUMMIT). Były to randomizowane badania kontrolowane u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem POChP. W badaniach tych oceniano czynność płuc, nasilenie duszności i występowanie zaostrzeń stopnia umiarkowanego i ciężkiego.

Badania 6-miesięczne

HZA112206 i HZA112207 były 24-tygodniowymi, randomizowanymi badaniami z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, z zastosowaniem równoległych grup, porównującymi działanie skojarzenia wilanterolu i flutykazonu furoinianu, każdego z nich osobno i placebo. W badaniu HZA112206 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 46 mikrogramów / 22 mikrogramy [n = 206] i flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy [n = 206] w porównaniu

z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy [n = 206], wilanterolem w dawce 22 mikrogramy [n = 205] i placebo (n = 207), wszystkie podawane raz na dobę. W badaniu HZC112207 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy [n = 204] i flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy [n = 205] w porównaniu z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy [n = 204], flutykazonu furoinianem w dawce 184 mikrogramy [n = 203] i wilanterolem w dawce 22 mikrogramy [n = 203] oraz placebo [n = 205], wszystkie podawane raz na dobę.

Kryterium włączenia u wszystkich pacjentów były: historia palenia co najmniej 10 paczkołat w wywiadzie; stosunek FEV₁/FVC po podaniu salbutamolu mniejszy lub równy 0,70; FEV₁ po podaniu salbutamolu mniejsza lub równa 70% wartości należnej i ≥ 2 stopień duszności (skala 0-4) w zmodyfikowanej skali nasilenia duszności (ang. Modified Medical Research Council, mMRC) w badaniach przesiewowych. W badaniach przesiewowych średnie FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiły odpowiednio 42,6% i 43,6% wartości należnej, a średnie odwracalności wynosiły odpowiednio 15,9% i 12,0%, w badaniu HZC112206 i HZC112207. Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach były średnie ważone oznaczeń FEV₁ od zera do 4 godzin od podania leku w dniu 168. oraz różnica wartości FEV₁ (ang. trough FEV₁) oznaczanych w dniu 169., w odniesieniu do wartości początkowych badania przed podaniem pierwszej dawki.

W zintegrowanej analizie obu badań wykazano, że flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy powodował znaczącą klinicznie poprawę czynności płuc. W dniu 169. flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i wilanterol powodowały zwiększenie skorygowanej średniej FEV₁ (ang. trough FEV₁) odpowiednio o 129 ml (95% CI: 91; 167 ml, p <0,001) i 83 ml (95% CI: 46; 121 ml, p <0,001), w porównaniu do placebo. W grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy zwiększenie FEV₁ (ang. trough FEV₁) było większe o 46 ml w porównaniu do uzyskanego w grupie wilanterolu (95% CI: 8, 83 ml, p = 0,017). W dniu 168. wzrost skorygowanej średniej, średniej ważonej FEV₁ w grupach otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i wilanterol w okresie 0-4 godzin wynosił odpowiednio 193 ml (95% CI: 156; 230 ml, p <0,001) i 145 ml (95% CI: 108; 181 ml, p <0,001), w porównaniu do placebo. Podawanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy zwiększało wartości skorygowanej średniej, średniej ważonej FEV₁ w okresie 0-4 godzin o 148 ml w porównaniu do podawanego samego flutykazonu furoinianu (95% CI: 112; 184 ml, p <0,001).

Badania 12-miesięczne

HZC102970 i HZC102871 były 52-tygodniowymi, randomizowanymi badaniami z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem równoległych grup, porównującymi wpływ flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 46 mikrogramów / 22 mikrogramy z wilanterolem w dawce 22 mikrogramy, wszystkie podawane raz na dobę, na roczną częstość zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich u pacjentów z POChP z paleniem tytoniu, co najmniej 10 paczkołat w wywiadzie i stosunku FEV₁/FVC po podaniu salbutamolu mniejszym lub równym 0,70; FEV₁ po podaniu salbutamolu mniejszą lub równą 70% wartości należnej i udokumentowaną historią co najmniej 1 zaostrzenia POChP, wymagającego zastosowania antybiotyku i (lub) doustnych kortykosteroidów lub hospitalizacji w okresie 12 miesięcy przed 1. wizytą. Pierwszorzędownym punktem końcowym była roczna częstość występowania zaostrzeń o stopniu umiarkowanym i ciężkim. Zaostrzenia umiarkowane do ciężkich zostały zdefiniowane jako objawy zaostrzenia wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i (lub) antybiotyków lub hospitalizacji. W obu badaniach występował 4-tygodniowy okres wstępny, podczas którego wszyscy uczestnicy otrzymywali otwarcie oznakowany etykietą salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów / 250 mikrogramów dwa razy na dobę w celu standaryzacji farmakoterapii POChP i stabilizacji choroby przed przydzieleniem losowym do zaślepionego badania trwającego 52 tygodnie. Przed okresem wstępnym, pacjenci przerywali przyjmowanie leków wcześniej stosowanych w POChP z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. W całym okresie badania stosowanie innych wziewnych długo działających leków rozszerzających oskrzela (agonistów receptora beta₂ i antagonistów receptora cholinergicznego), produktów będących skojarzeniem

ipratropium z salbutamolem, doustnych beta₂-agonistów i preparatów teofiliny było zabronione. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w doraźnym leczeniu zaostrzeń POChP z zachowaniem specyficznych wytycznych dotyczących stosowania. W okresie badania pacjenci stosowali salbutamol w razie potrzeby.

Wyniki obu badań wykazały, że leczenie flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy raz na dobę zmniejsza roczną częstość występowania umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z wilanterolem (tabela 2).

Tabela 2: Analiza częstości zaostrzeń po 12 miesiącach leczenia

Punkt końcowy	HZC102970		HZC102871		HZC102970 i HZC102871 połączone	
	Wilanterol (n=409)	Flutykazonu furoinian z wilanterolem 92 / 22 (n=403)	Wilanterol (n=409)	Flutykazonu furoinian z wilanterolem 92 / 22 (n=403)	Wilanterol (n=818)	Flutykazonu furoinian z wilanterolem 92 / 22 (n=806)
Zaostrzenia umiarkowane i ciężkie						
Skorygowana średnia częstości rocznej	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Częstość w porównaniu z wilanterolem		0,79		0,66		0,73
95% CI		(0,64; 0,97)		(0,54; 0,81)		(0,63; 0,84)
Wartość p		0,024		<0,001		<0,001
% zmniejszenia		21		34		27
95% CI		(3; 36)		(19; 46)		(16; 37)
Bezwzględna różnica w liczbie wystąpień w ciągu roku w porównaniu z wilanterolem		0,24		0,36		0,30
95% CI		(0,03; 0,41)		(0,20; 0,48)		(0,18; 0,41)
Czas do pierwszego zaostrzenia:						
Ryzyko względne (95% CI)		0,80		0,72		0,76
		(0,66; 0,99)		(0,59; 0,89)		(0,66; 0,88)
% zmniejszenia ryzyka		20		28		24
Wartość p		0,036		0,002		p<0,001

W zintegrowanej analizie badań HZC102970 i HZC102871 w 52. tygodniu, zaobserwowano poprawę podczas stosowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu z wilanterolem w dawce 22 mikrogramy, w skorygowanej średniej FEV₁ (ang. trough FEV₁) (42 ml, 95% CI: 19; 64 ml, p <0,001). 24-godzinne działanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem rozszerzające oskrzela utrzymywało się od pierwszej dawki przez cały okres trwającego rok leczenia i nie stwierdzano oznak utraty skuteczności (brak tachyfilaksji).

W sumie w dwóch badaniach łącznie u 2009 (62%) pacjentów stwierdzono w badaniach przesiewowych choroby układu krążenia w wywiadzie lub czynniki ryzyka ich występowania. Częstość występowania w wywiadzie chorób układu krążenia lub czynników ryzyka ich występowania była podobna we wszystkich

grupach pacjentów, u których najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze (46%), a w następnej kolejności hipercholesterolemia (29%) i cukrzyca (12%). W tej podgrupie obserwowano podobne zmniejszenie częstości zaostrzeń stopnia umiarkowanego i ciężkiego, w porównaniu do całej populacji. U pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie lub czynnikami ryzyka, stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawkach odpowiednio 92 mikrogramy i 22 mikrogramy powodowało znaczne zmniejszenie częstości występowania w ciągu roku umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z wilanterolem (skorygowana średnia roczna częstość wynosiła odpowiednio 0,83 i 1,18, tj. zmniejszenie o 30% (95% CI 16; 42%, $p < 0,001$). Poprawa była również obserwowana w tej podgrupie w 52. tygodniu zestawiając flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawkach odpowiednio 92 mikrogramy i 22 mikrogramy w porównaniu z wilanterolem 22 mikrogramy w skorygowanej średniej FEV₁ (ang. trough FEV₁) (44 ml 95% CI: 15, 73 ml, ($p = 0,003$)).

Badania trwające > 1 roku

SUMMIT był wielośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą oceniającym wpływ stosowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92/22 mikrogramy na przeżycie w porównaniu z placebo u 16485 osób. Pierwszorzędowym punktem końcowym była śmiertelność ogólna, a drugorzędowym punktem końcowym było złożenie zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon w trakcie leczenia z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa lub przemijający napad niedokrwienny).

Przed randomizacją, pacjenci musieli zaprzestać przyjmowania wcześniej stosowanych leków na POChP, w tym długo działających leków rozszerzających oskrzela stosowanych z wziewnymi kortykosteroidami (28%), długo działających leków rozszerzających oskrzela (11%) i samych kortykosteroidów wziewnych (4%). Uczestników badania losowo przydzielono do grup otrzymujących odpowiednio flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy, wilanterol w dawce 22 mikrogramy lub placebo przez średnio 1,7 roku (SD = 0,9 roku).

W badaniu brały udział osoby z umiarkowaną postacią POChP (średni wynik FEV₁ po podaniu produktu rozszerzającego oskrzela wynosił 60%, SD 6%) i chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego. W ciągu 12 miesięcy przed badaniem u 61% badanych nie zgłoszono zaostrzenia POChP, a 39% badanych osób zgłosiło ≥ 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP.

Śmiertelność ogólna wynosiła: u pacjentów otrzymujących odpowiednio flutykazonu furoinian z wilanterolem: 6,0%; placebo: 6,7%; flutykazonu furoinian: 6,1%; wilanterol: 6,4%. Skorygowana wartość narażenia na śmierć wszystkich przypadków na 100 pacjentolat (%/rok) wynosiła: u pacjentów otrzymujących odpowiednio flutykazonu furoinian z wilanterolem: 3,1%/rok; placebo: 3,5%/rok; flutykazonu furoinian: 3,2%/rok; i wilanterol: 3,4%/rok. Ryzyko śmiertelności w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem nie różniło się istotnie w porównaniu z grupami otrzymującymi odpowiednio: placebo (HR 0,88; 95% CI: 0,74 do 1,04, $p=0,137$), flutykazonu furoinian (HR 0,96; 95% CI: 0,81 do 1,15, $p = 0,681$) lub wilanterol (HR 0,91; 95% CI: 0,77 do 1,09, $p=0,299$).

Ryzyko wystąpienia złożonego zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem nie różniło się istotnie w porównaniu z grupami otrzymującymi odpowiednio placebo (HR 0,93; 95% CI: 0,75 do 1,14), flutykazonu furoinian (HR 1,03; 95% CI: 0,83 do 1,28) lub wilanterol (HR 0,94; 95% CI: 0,76 do 1,16).

Badania porównawcze ze skojarzeniem salmeterolu z flutykazonu propionianem

W 12-tygodniowym badaniu (HZC113107) u pacjentów z POChP wykazano poprawę czynności płuc w porównaniu do wartości początkowej zarówno w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy raz na dobę rano, jak i w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów / 500 mikrogramów dwa razy na dobę. Skorygowana średnia poprawy w wyniku leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi jako średnia ważona FEV₁ w okresie 0-24 godzin wyniosła 130 ml (flutykazonu furoinianu z wilanterolem) i 108 ml (salmeterol z FP) wykazując ogólną poprawę czynności płuc w ciągu 24 godzin dla obu sposobów leczenia.

Skorygowana średnia różnicy leczenia o 22 ml (95% CI: -18; 63 ml) między grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,282$). Skorygowana średnia zmiany od wartości początkowej FEV₁ (ang. trough FEV₁) w dniu 85. wynosiła 111 ml w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem i 88 ml w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem; różnica 23 ml (95% CI: -20, 66) pomiędzy leczonymi grupami nie była klinicznie znacząca lub istotna statystycznie ($p=0,294$).

Nie prowadzono porównawczych badań ze skojarzeniem FP z salmeterolem ani innymi powszechnie stosowanymi lekami rozszerzającymi oskrzela w celu odpowiedniego porównania działania w zaostrzeniach POChP.

Dzieci i młodzież

Astma

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flutykazonu furoinianu (FF) w skojarzeniu z wilanterolem (VI) podawanych raz na dobę w porównaniu z FF podawanym raz na dobę w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 5 do 11 lat oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodowym badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie i 1-tygodniowym okresie obserwacji (HZA107116) z udziałem 673 pacjentów z niekontrolowaną astmą, przyjmujących wziewne kortykosteroidy. Wszyscy pacjenci otrzymywali stabilne leczenie astmy [krótko działający agonista receptora beta lub krótko działający antagonist receptoru muskarynowego, podawane z inhalatora oraz wziewny kortykosteroid (ICS)] przez co najmniej 4 tygodnie przed 1. wizytą. Podczas istniejącego leczenia astmy pacjenci mieli objawy (tj. pozostawali niekontrolowani). Pacjenci byli leczeni flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 46 mikrogramów / 22 mikrogramy (337 pacjentów) lub flutykazonu furoinianem w dawce 46 mikrogramów (336 pacjentów). U dwóch pacjentów, po jednym w każdym ramieniu, nie można było ocenić skuteczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie od 1. do 12. tygodnia leczenia, w porannym szczytowym przepływie wydechowym (PEF) przed podaniem dawki (tj. minimalnym), rejestrowana codziennie, za pomocą elektronicznego dzienniczka pacjenta (różnica między skojarzeniem FF/VI a FF). Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków podczas leczenia dzieci w wieku od 5 do 11 lat w tygodniach od 1. do 12., była drugorzędowym punktem końcowym. Nie stwierdzono różnic w skuteczności pomiędzy FF/VI w dawce 46 mikrogramów / 22 mikrogramy a FF w dawce 46 mikrogramów (Tabela 3). Podczas tego badania nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem.

Tabela 3: Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu HZA107116

Tygodnie od 1. do 12.	Flutykazonu furoinian /Wilanterol* n=336	Flutykazonu furoinian* n=335
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Zmiana szczytowego porannego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (AM PEF (l/min))		
LS średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Efekt leczenia (FF/VI w porównaniu do FF) (95% CI), wartość p	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Drugorzędowy punkt końcowy		
Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków		
LS średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Efekt leczenia (FF/VI w porównaniu do FF) (95% CI), wartość p	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Pacjenci otrzymywali FF/VI w dawce 46 mikrogramów / 22 mikrogramy raz na dobę w porównaniu do FF w dawce 46 mikrogramów raz na dobę, LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd

standardowy; N = liczba pacjentów populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT); (Wszyscy ITT: 337 otrzymujących FF/VI i 336 otrzymujących FF)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Relvar Ellipta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność flutykazonu furoinianu i wilanterolu po podaniu wziewnym jako flutykazonu furoinian w skojarzeniu z wilanterolem wynosiła średnio, odpowiednio 15,2% i 27,3%. Biodostępność po podaniu doustnym zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu była mała, średnio odpowiednio 1,26% i <2%. Biorąc pod uwagę tę małą biodostępność po podaniu doustnym, ogólnoustrojowa ekspozycja na flutykazonu furoinian oraz wilanterol po wziewnym podaniu jest przede wszystkim zależna od wchłaniania wziewnej części dawki dostarczanej do płuc.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek ze średnią objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącą odpowiednio 661 l i 165 l. Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol mają małe powinowactwo do krwinek czerwonych. *In vitro* wiązanie flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu z białkami osocza ludzkiego było duże, średnio odpowiednio >99,6% i 93,9%. *In vitro* nie stwierdzono zmniejszenia stopnia wiązania z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek lub wątroby.

Flutykazonu furoinian i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp), jednak jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie flutykazonu furoinianu i wilanterolu z inhibitorami P-gp wpływało na ogólnoustrojowe narażenie na flutykazonu furoinianu lub wilanterol, ponieważ są to cząsteczki dobrze wchłaniane.

Biotransformacja

Z danych z badań *in vitro* wynika, że metabolizm zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu u ludzi zachodzi głównie z udziałem CYP3A4.

Flutykazonu furoinian jest metabolizowany głównie poprzez hydrolizę grupy S-fluorometylokarbatiolowej do metabolitów o znacznie zmniejszonej aktywności kortykosteroidowej. Wilanterol jest metabolizowany głównie przez O-dealkilację do szeregu metabolitów ze znacznie zmniejszoną aktywnością agonistyczną w stosunku do receptorów β_1 i β_2 .

Wydalenie

Po podaniu doustnym flutykazonu furoinian jest u ludzi usuwany głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalany prawie wyłącznie z kałem, poniżej <1% z odzyskanej znakowanej radioaktywnie dawki wydalane jest z moczem.

Po podaniu doustnym wilanterol był wydalany u ludzi głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalany z moczem i kałem, odpowiednio około 70% i 30% podanej doustnie dawki znakowanej radioaktywnie. Po jednorazowym podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem okres półtrwania wilanterolu w fazie eliminacji wynosi średnio 2,5 godziny. Efektywny okres półtrwania kumulowanego wilanterolu, jaki został ustalony po podawaniu wziewnym wielokrotnych dawek wilanterolu 25 mikrogramów, wynosi 16,0 godzin u osób z astmą i 21,3 godziny u osób z POChP.

Dzieci i młodzież

U młodzieży (w wieku 12 lat lub starszych) nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem badano u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. (patrz punkt 4.2). Nie określono farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu i wilanterolu określono w badaniach III fazy w POChP i astmie. Brak dowodów wpływu wieku (od 12 do 84 lat) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu u pacjentów z astmą.

Nie było dowodów wpływu wieku na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu u pacjentów z POChP, natomiast nastąpiło zwiększenie (37%) AUC₍₀₋₂₄₎ wilanterolu w obserwowanym przedziale wiekowym od 41 do 84 lat. U osób w podeszłym wieku (w wieku 84 lat) o niskiej masie ciała (35 kg) przewidywane AUC₍₀₋₂₄₎ wilanterolu jest większe o 35% od oczekiwanego w populacji pacjentów z POChP w wieku 60 lat i masie ciała 70 kg, podczas gdy C_{max} nie uległo zmianie. Znaczenie kliniczne tych różnic jest mało prawdopodobne.

U pacjentów w podeszłym wieku z astmą i u pacjentów w podeszłym wieku z POChP nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

Zaburzenia czynności nerek

W farmakologicznym badaniu klinicznym flutykazonu furoinianu z wilanterolem wykazano, że ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) nie powodowała znaczącego zwiększenia narażenia na flutykazonu furoinian lub wilanterol lub wystąpienia bardziej widocznych ogólnoustrojowych działań korytkosteroidów lub agonistów receptora beta₂ w porównaniu z osobami zdrowymi.

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Wpływ hemodializ nie był badany.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu wielokrotnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nastąpiło zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian (do trzech razy, mierzone przez AUC₍₀₋₂₄₎) u osób z niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Child-Pugh; flutykazonu furoinian / wilanterol w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy) wiązało się ze zmniejszeniem średnio o 34% stężenia kortyzolu w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Dawka znormalizowana ekspozycji ogólnoustrojowej flutykazonu furoinianu była podobna u osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh).

Po wielokrotnym podawaniu flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nie nastąpiło znaczące zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na wilanterol (C_{max} i AUC) u osób z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh).

Nie było żadnego istotnego klinicznie wpływu skojarzenia flutykazonu furoinianu z wilanterolem na ogólnoustrojowe działanie beta-adrenergiczne (częstość akcji serca lub stężenie potasu w surowicy) u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (wilanterol, 22 mikrogramy) lub z ciężką niewydolnością wątroby (wilanterol, 12,5 mikrograma) w porównaniu z osobami zdrowymi.

Inne szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z astmą, oszacowane wartości $AUC_{(0-24)}$ flutykazonu furoinianu u pacjentów z Azji Wschodniej, Japonii i Azji Południowo-Wschodniej (12-13% pacjentów) były średnio 33% do 53% większe w porównaniu do innych ras. Jednak nie ma dowodów na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego w tej populacji związanego z większym dobowym wydzielaniem kortyzolu do moczu. Przeciętnie, przewidywane wartości C_{max} wilanterolu są od 220 do 287% większe, a wartości $AUC_{(0-24)}$ u pacjentów z Azji są porównywalne do uzyskiwanych u osób z innych grup rasowych. Jednak, nie ma dowodów, że większe C_{max} wilanterolu powodowało klinicznie istotny wpływ na częstość akcji serca.

U pacjentów z POChP szacunkowe wartości $AUC_{(0-24)}$ flutykazonu furoinianu u pacjentów z Azji Wschodniej, Japonii i Azji Południowo-Wschodniej (13-14% pacjentów) były średnio 23% do 30% większe w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej. Jednak nie ma dowodów na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego w tej populacji związanego z większym dobowym wydzielaniem kortyzolu do moczu. Nie stwierdzono wpływu rasy na szacunkowe parametry farmakokinetyczne wilanterolu u osób z POChP.

Płeć, masa ciała i BMI

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej badań III fazy z udziałem 1213 pacjentów z astmą (712 kobiet) oraz 1225 pacjentów z POChP (392 kobiety) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej z udziałem 856 pacjentów z astmą (500 kobiet) oraz 1091 pacjentów z POChP (340 kobiet) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę wilanterolu.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci, masy ciała lub BMI.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach z zastosowaniem flutykazonu furoinianu lub wilanterolu obserwowane działania farmakologiczne i toksykologiczne były charakterystyczne zarówno dla glikokortykosteroidów, jak i agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. Podawanie flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem nie spowodowało wystąpienia nowych, znaczących działań toksycznych.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Flutykazonu furoinian

Flutykazonu furoinian nie wykazał genotoksyczności w standardowym zestawie badań i nie wykazał działania rakotwórczego, na podstawie AUC, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia myszy i szczurów narażonych na dawki podobne do dawek maksymalnych stosowanych u ludzi.

Wilanterolu trifenylooctan

W badaniach toksyczności genetycznej, wilanterol (jako alfa-fenylocynamonian) i kwas trifenylooctowy nie były genotoksyczne, co wskazuje, że wilanterolu (w postaci trifenylooctanu) nie stanowi genotoksycznego zagrożenia dla ludzi.

Zgodne z wynikami uzyskanymi dla innych agonistów receptora β_2 , w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia, trifenylooctan wilanterolu powodował występowanie działania proliferacyjnego w układzie rozrodczym samic szczura i myszy i w przysadce u szczurów. Nie obserwowano zwiększenia częstości, na podstawie AUC, występowania guzów u szczurów i myszy, narażonych na 1,2-lub 30-krotnie większe dawki od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój

Flutykazonu furoinian

Działania widoczne po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem u szczurów były podobne do obserwowanych po podaniu samego flutykazonu furoinianu.

Nie wykazano działania teratogennego flutykazonu furoinianu u szczurów i królików, ale opóźnił on rozwój u szczurów i powodował poronienia u królików, w przypadku podawania matkom dawek toksycznych.

Przy narażeniu około 3-krotnie, na podstawie AUC, większym niż po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój u szczurów.

Wilanterolu trifenylooctan

Nie wykazano działania teratogennego trifenylooctanu wilanterolu u szczurów. W badaniach inhalacyjnych u królików trifenylooctan wilanterolu powodował działania podobne do tych obserwowanych w przypadku innych agonistów receptora beta₂ (rozszerzenie podniebienia, otwarte powieki, łączenie segmentów mostka płodowego i przygięcie / malrotacja kończyn). Po podaniu podskórnym nie wykazano wpływu po 84-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi.

Ani flutykazonu furoinian, ani trifenylooctan wilanterolu nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność lub na rozwój przed i po porodzie u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po otwarciu zasobnika: 6 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę przed użyciem.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Na etykiecie inhalatora w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy go wyrzucić. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po wyjęciu inhalatora z zasobnika.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator Ellipta składa się z jasnoszarego korpusu, żółtej pokrywy ustnika oraz licznika dawek, dostarczany jest w zasobniku z laminowanej folii zawierającym saszetkę z żelem krzemionkowym pochłaniającym wilgoć. Opakowanie jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową.

Inhalator jest wieloelementowym wyrobem, wykonanym z: polipropylenu, polietylenu o wysokiej gęstości, polioksymetylenu, polibutylenu tetraftalanu, styrenu akrylonitryl-butadienowego, poliwęglanu i stali nierdzewnej.

Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej, które dostarczają łącznie 14 lub 30 dawek (na 14 lub 30 dni stosowania).

Opakowanie zawiera 1 inhalator z 14 lub 30 dawkami. Opakowanie zbiorcze zawiera 3 inhalatory po 30 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu) Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 200 mikrogramów flutykazonu furoinianu i 25 mikrogramów wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka dostarczana zawiera w przybliżeniu 25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony

Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze (Ellipta) z żółtą osłoną ustnika i licznikiem dawek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astma

Relvar Ellipta jest wskazany do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta₂-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego, wziewnego beta₂-mimetyku, stosowanego doraźnie.
- u pacjentów, u których astma jest odpowiednio kontrolowana za pomocą kortykosteroidu wziewnego stosowanego z długo działającym beta₂-mimetykiem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Astma

U pacjentów z astmą należy stosować produkt Relvar Ellipta o mocy zawierającej dawkę flutykazonu furoinianu (FF) dostosowaną do ciężkości ich choroby. Należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów z astmą dawka 100 mikrogramów flutykazonu furoinianu (FF) raz na dobę w przybliżeniu odpowiada dawce 250 mikrogramów flutykazonu propionianu (FP) dwa razy na dobę, podczas gdy dawka 200 mikrogramów FF raz na dobę w przybliżeniu odpowiada dawce 500 mikrogramów FP dwa razy na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie wziewnego kortykosteroidu w dawce małej do średniej w skojarzeniu z długo działającym beta₂-mimetykiem, jako dawkę początkową należy rozważyć jedną inhalację produktu leczniczego Relvar Ellipta 92 mikrogramy /

22 mikrogramy raz na dobę. Jeśli kontrola astmy u pacjenta jest niewystarczająca podczas stosowania dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, dawkę można zwiększyć do 184 mikrogramów / 22 mikrogramy, co może zapewnić dodatkową poprawę kontroli astmy.

Pacjentów należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka flutykazonu furoinianu z wilanterolem, którą otrzymuje pacjent była dawką optymalną. Dawkę można zmienić tylko na zalecenie lekarza. Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie większej dawki wziewnego kortykosteroidu w skojarzeniu z długo działającym beta₂-mimetykiem, należy rozważyć zastosowanie dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy.

Pacjenci zwykle odczuwają poprawę czynności płuc w ciągu 15 minut od inhalacji produktu leczniczego Relvar Ellipta. Jednakże pacjentów należy poinformować, że regularne, codzienne stosowanie produktu jest niezbędne do utrzymania kontroli objawów astmy, i że należy kontynuować stosowanie nawet, gdy objawy ustąpiły.

Jeśli objawy wystąpią w okresie pomiędzy dawkami, należy zastosować krótko działający, wziewny beta₂-mimetyk w celu uzyskania doraźnej poprawy.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Relvar Ellipta to 184 mikrogramy/ 22 mikrogramy raz na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Relvar Ellipta u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy.

Nie należy stosować produktu leczniczego Relvar Ellipta u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badania dotyczące pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego na flutykazonu furoinian (zarówno C_{max} i AUC) (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z kortykosteroidami może być większe.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawka maksymalna to 92 mikrogramy / 22 mikrogramy (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Relvar Ellipta przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego przez usta.

Należy go stosować codziennie o tej samej porze.

Ostateczną decyzję, czy dawkę należy stosować rano czy wieczorem należy pozostawić lekarzowi.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną wodą bez połykania.

W razie pominięcia dawki, następną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Jeśli inhalator jest przechowywany w lodówce przed użyciem należy pozostawić go w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę.

Przed pierwszym użyciem inhalatora, nie ma potrzeby sprawdzania, czy działa poprawnie, ani przygotowywania go do użycia w szczególny sposób. Należy przestrzegać instrukcji „krok po kroku”.

Inhalator Ellipta jest dostarczany w opakowaniu (zasobniku) zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Saszetkę zawierającą środek pochłaniający wilgoć należy wyrzucić i nie należy jej otwierać, jeść ani wdychać.

Należy poinformować pacjenta, aby nie otwierał zasobnika, dopóki nie jest gotowy do inhalacji dawki. Po wyjęciu inhalatora z zasobnika, pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". Na etykiecie inhalatora w polu występującym po określeniu „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować. Po pierwszym otwarciu zasobnik można wyrzucić.

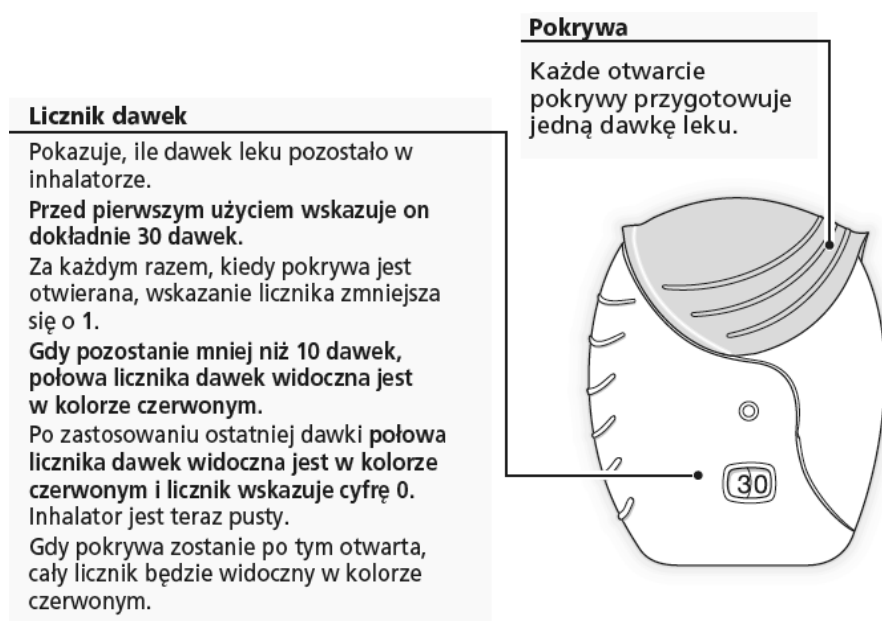
Przedstawiona poniżej szczegółowa instrukcja stosowania inhalatora Ellipta zawierającego 30 dawek (na 30 dni stosowania) ma również zastosowanie do inhalatora Ellipta zawierającego 14 dawek (na 14 dni stosowania).

Instrukcja stosowania

1. Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania

Gdy pokrywa inhalatora Ellipta jest otwierana i zamykana bez inhalacji produktu leczniczego, dawka zostanie utracona.

Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji. Nie jest możliwe przypadkowe, dodatkowe zastosowanie produktu leczniczego lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.

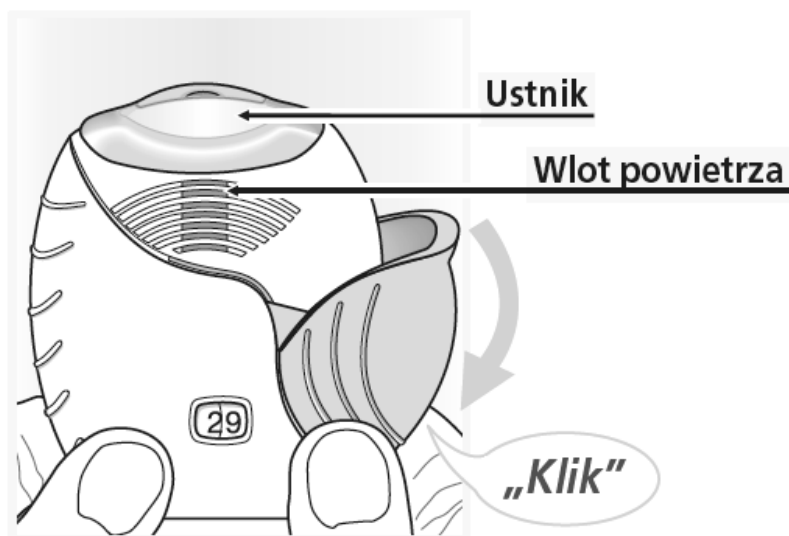


2. Przygotowanie dawki

Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy do inhalacji dawki. Inhalatorem nie wolno wstrząsać.

Należy przesunąć pokrywę w dół, aż do usłyszenia „kliknięcia”. Produkt leczniczy jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1. Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy leku i należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.



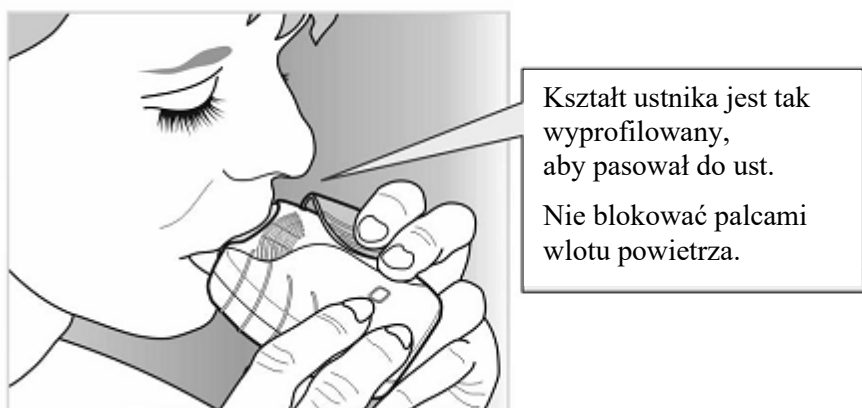
3. Jak zainhalować produkt leczniczy

Inhalator należy trzymać z dala od ust i wykonać wydech aż do granicy odczuwalnego komfortu. Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.

Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie blokować palcami wlotu powietrza podczas użycia.

Należy wykonać jeden długi, równomierny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (na co najmniej 3-4 sekundy)

- Wyjąć inhalator z ust
- Wykonać spokojny i delikatny wydech.



Pacjenci mogą nie wyczuć produktu leczniczego, ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

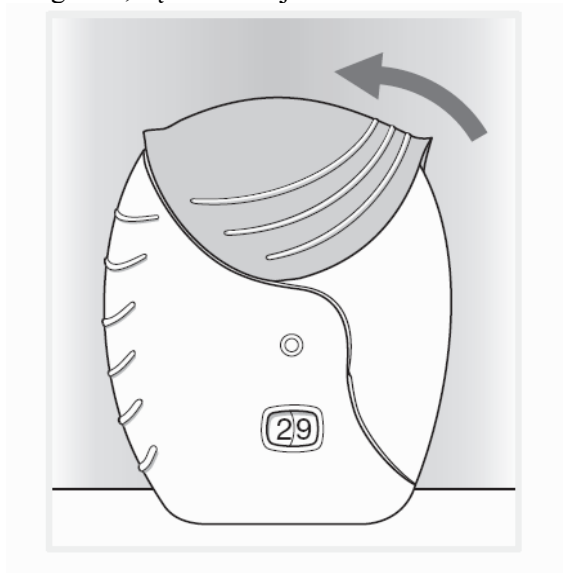
W celu oczyszczenia ustnika inhalatora należy użyć suchej chusteczki zanim zamknie się jego pokrywę.

4. Zamykanie inhalatora i płukanie jamy ustnej

Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.

Po użyciu inhalatora należy przepłukać jamę ustną wodą – nie połykać.

Dzięki temu prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak ból jamy ustnej lub gardła, będzie mniejsze.



4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pogorszenie kontroli choroby

Flutykazonu furoinianu z wilanterolem nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów, świadczy o pogorszeniu kontroli choroby i lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nie należy przerywać leczenia flutykazonu furoinianem z wilanterolem w astmie bez nadzoru lekarza, ponieważ po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Podczas leczenia z zastosowaniem flutykazonu furoinianu z wilanterolem mogą wystąpić zaostżenia i zdarzenia niepożądane związane z astmą. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Relvar Ellipta nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po przyjęciu leku może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagle nasilającym się świszczącym oddechem. Należy niezwłocznie zastosować krótko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy

natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Relvar Ellipta, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

Zaburzenia czynności układu krążenia

Podczas stosowania sympatykomimetycznych produktów leczniczych, w tym produktu Relvar Ellipta mogą występować zaburzenia czynności układu krążenia, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe. W badaniu kontrolowanym placebo u osób z umiarkowaną postacią POChP i chorobą układu krążenia w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, nie stwierdzono zwiększenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących furoinian flutykazonu z wilanterolem w porównaniu z placebo. Jednakże flutykazonu furoinian z wilanterolem należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia lub z zaburzeniami rytmu serca, z nadczynnością tarczycy, z niewyrównaną hipokaliemią lub u pacjentów z predyspozycją do występowania małych stężeń jonów potasowych w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, należy stosować dawkę 92 mikrogramy / 22 mikrogramy. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów (patrz punkt 5.2).

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie, jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra i dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

Flutykazonu furoinian z wilanterolem należy stosować z ostrożnością u pacjentów z gruźlicą płuc lub u pacjentów z przewlekłymi lub nieleczonymi zakażeniami.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Hiperglikemia

Odnotowano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych ze względu na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Zapalenie płuc u pacjentów z astmą

Przypadki zapalenia płuc u pacjentów z astmą występowały często podczas stosowania większych dawek. Liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z astmą przyjmujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy była większa, w porównaniu do tych otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy lub placebo (patrz punkt 4.8). Nie zidentyfikowano czynników ryzyka.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na małe stężenia leków w osoczu po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawkach leczniczych, wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków uważane jest za mało prawdopodobne.

Interakcje z lekami beta-adrenolitycznymi

Leki beta₂-adrenolityczne mogą osłabiać lub blokować działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Należy unikać stosowania zarówno leków niewybiórczo, jak i wybiórczo blokujących receptory beta₂-adrenergiczne, chyba że istnieją ważne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie.

Interakcje z inhibitorami CYP3A4

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są szybko eliminowane w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia zależnego od enzymu CYP3A4 w wątrobie.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, rytonawir oraz produktami zawierającymi kobicystat), ponieważ może to spowodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazonu furoinian i wilanterol. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. W badaniu interakcji z inhibitorami CYP3A4 z zastosowaniem dawek wielokrotnych, zdrowym ochotnikom podawano flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem (400 mg). Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC₍₀₋₂₄₎ i C_{max} flutykazonu furoinianu odpowiednio o 36% i 33%. Zwiększenie ekspozycji na flutykazonu furoinian związane było ze zmniejszeniem średniej ważonej stężenia kortyzolu w surowicy o 27% w przedziale czasowym 0-24 godzin. Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC_(0-t) i C_{max} wilanterolu odpowiednio o 65% i 22%. Zwiększenie ekspozycji na wilanterol nie było związane ze zwiększeniem ogólnoustrojowego wpływu beta₂-mimetyku na częstość akcji serca, stężenie potasu we krwi lub odstęp QTcF.

Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie wilanterolu z werapamilem, który jest silnym inhibitorem P-gp i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 u osób zdrowych w klinicznym badaniu farmakologicznym nie wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetykę wilanterolu. Nie przeprowadzono klinicznych badań farmakologicznych ze specyficznym inhibitorem glikoproteiny P i flutykazonu furoinianem.

Produkty lecznicze sympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie innych leków sympatykomimetycznych (pojedynczo lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane flutykazonu furoinianu z wilanterolem. Produktu leczniczego Relvar Ellipta nie należy stosować w skojarzeniu z innymi długo działającymi agonistami receptora beta₂-adrenergicznego lub produktami leczniczymi zawierającymi długo działającego agonistę receptora beta₂-adrenergicznego.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję przy ekspozycjach, które nie są istotne klinicznie (patrz punkt 5.3). Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu u kobiet w ciąży.

Stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Istnieją niewystarczające dane dotyczące przenikania flutykazonu furoinianu lub trifenylooctanu wilanterolu i (lub) ich metabolitów do mleka ludzkiego. Jednak w mleku ludzkim wykrywane są inne kortykosteroidy i agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flutykazonu furoinian ani wilanterol nie wpływają lub wywierają nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z flutykazonu furoinianem i wilanterolem wykorzystano dane pochodzące z dużych badań klinicznych dotyczących astmy i POChP.

Do badań klinicznych dotyczących astmy, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych, włączono w sumie 7034 pacjentów. Do badań klinicznych dotyczących POChP, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych włączono w sumie 6237 pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi flutykazonu furoinianu i wilanterolu były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Z wyjątkiem zapalenia płuc i złamań, profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z astmą i POChP. W trakcie badań klinicznych, zapalenie płuc i złamania były częściej obserwowane u pacjentów z POChP.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc* Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie oskrzeli Grypa Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka i pokrzywka	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenia	Bardzo często Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Skurcze dodatkowe Kołatanie serca Tachykardia	Niezbyt często Rzadko Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie nosogardzieli Ból jamy ustnej i gardła Zapalenie zatok Zapalenie gardła Zapalenie błony śluzowej nosa Kaszel Bezgłos Paradoksalny skurcz oskrzeli	Bardzo często Często Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Ból pleców Złamania kości** Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często

*,** Patrz poniżej 'Opis wybranych działań niepożądanych'

Opis wybranych działań niepożądanych

*Zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)

W zintegrowanej analizie dwóch badań o tej samej konstrukcji, trwających jeden rok każde, z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP (średni wynik FEV₁ po podaniu produktu rozszerzającego oskrzela wynosił 45% wartości należnej, SD 13%), u których wystąpiło zaostrzenie w poprzednim roku (n = 3255), liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 97,9 w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem (FF/VI) w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy; 85,7 w grupie pacjentów otrzymujących FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 42,3 w grupie pacjentów otrzymujących wilanterol (VI) w dawce 22 mikrogramy. W przypadku ciężkiego zapalenia płuc analogiczna liczba zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła odpowiednio 33,6, 35,5 i 7,6, podczas gdy w przypadku poważnego zapalenia płuc liczba odpowiadających zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła 35,1 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, 42,9 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 12,1 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy. I na koniec, skorygowana o wartości ekspozycji, częstość występowania przypadków śmiertelnego zapalenia płuc wynosiła 8,8 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, w porównaniu z 1,5 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 0 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy.

W kontrolowanym placebo badaniu (SUMMIT) u osób z umiarkowaną postacią POChP (średni wynik FEV₁ po podaniu produktu rozszerzającego oskrzela wynosił 60%, SD 6%), i chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego, częstość występowania zapalenia płuc u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem (FF/VI), flutykazonu furoinian (FF), wilanterol (VI) i placebo określono odpowiednio: jako zdarzenia niepożądane (6%, 5%, 4%, 5%); jako ciężkie zdarzenia niepożądane (3%, 4%, 3%, 3%); zgony w trakcie leczenia z powodu zapalenia płuc stwierdzono odpowiednio (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); skorygowane częstości ekspozycji (na 1000 lat leczenia) to odpowiednio: zdarzenia niepożądane (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); ciężkie zdarzenia niepożądane (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); zgony w trakcie leczenia z powodu zapalenia płuc (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

W zintegrowanej analizie 11 badań dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość występowania zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 18,4 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu do 9,6 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i 8,0 w grupie placebo.

**Złamania

W dwóch 12 miesięcznych badaniach o tej samej konstrukcji w sumie u 3255 pacjentów z POChP częstość złamań kości była ogólnie mała we wszystkich grupach, z większą częstością we wszystkich grupach otrzymujących Relvar Ellipta (2%) w porównaniu z grupą otrzymującą wilanterol w dawce 22 mikrogramy (<1 %). Choć złamań w grupach otrzymujących Relvar Ellipta było więcej w porównaniu do grupy otrzymującej wilanterol w dawce 22 mikrogramy, złamania zwykle związane ze stosowaniem kortykosteroidów (np. kompresja rdzenia kręgowego / złamania kręgów piersiowych, złamania kości biodrowej i panewki stawu biodrowego) występowały u mniej niż 1% pacjentów z grup leczonych produktem Relvar Ellipta i wilanterolem.

W badaniu SUMMIT częstość występowania wszystkich zdarzeń dotyczących złamań u pacjentów otrzymujących FF/VI, FF, VI i placebo wyniosła 2% w każdym ramieniu; złamania zwykle związane ze stosowaniem wżewnych kortykosteroidów (ICS) stanowiły mniej niż 1% w każdym ramieniu. Skorygowane częstości ekspozycji (na 1000 lat leczenia) dla wszystkich zdarzeń dotyczących złamań to odpowiednio 13,6; 12,8; 13,2; 11,5; a dla zdarzeń dotyczących złamań zwykle związanych ze stosowaniem ICS to odpowiednio 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

W zintegrowanej analizie 11 badań klinicznych dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość złamań wynosiła <1%, i zwykle związane były one z urazem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy

Przedawkowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem może wywoływać objawy związane z działaniem poszczególnych składników, w tym obserwowane w przypadku przedawkowania innych agonistów receptora beta₂ i zgodne ze znanymi działaniami grupy wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.4).

Leczenie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem. W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

Zastosowanie kardioselektywnych beta-adrenolityków należy rozważyć jedynie w przypadku ciężkich skutków przedawkowania wilanterolu, które są istotne klinicznie i nie reagują na leczenie podtrzymujące. Kardioselektywne beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodnie z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w połączeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwocholinergicznych, kod ATC: R03AK10

Mechanizm działania

Flutykazonu furoinian i wilanterol należą do dwóch grup leków (syntetyczny kortykosteroid i selektywny, długo działający agonista receptora beta₂).

Działania farmakodynamiczne

Flutykazonu furoinian

Flutykazonu furoinian jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Dokładny mechanizm działania flutykazonu furoinianu na objawy astmy i POChP nie jest znany. Wykazano, że kortykosteroidy mają szeroki zakres działań na wiele rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, limfocyty) i mediatorów (np. cytokin i chemokin biorących udział w reakcji zapalnej).

Wilanterolu trifenylooctan

Wilanterolu trifenylooctan jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora beta₂ (LABA). Farmakologiczne działania agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, w tym trifenylooctanu wilanterolu, przynajmniej w części wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenosyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenosyno -3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tłuszczowych.

Między kortykosteroidami i LABA występują oddziaływania na poziomie molekularnym, w wyniku których steroidy aktywują gen receptora beta₂, zwiększając wrażliwość i liczbę receptorów, a LABA wstępnie aktywują receptor glikokortykosteroidowy dla dalszej aktywacji w obecności steroidu, i nasilają translokację do jądra komórki. Te synergiczne interakcje znajdują odzwierciedlenie w zwiększonym działaniu przeciwwzapalnym, co wykazano *in vitro* i *in vivo* dla różnych komórek zapalnych związanych z patofizjologią zarówno astmy, jak i POChP. W komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u osób z POChP, obserwowano większe działanie przeciwwzapalne w obecności skojarzenia flutykazonu furoinianu z wilanterolem w porównaniu z samym flutykazonu furoinianem w stężeniach osiągniętych podczas stosowania dawek terapeutycznych. Wzmocnione działanie przeciwwzapalne składnika LABA było podobne do uzyskanego w przypadku stosowania innych skojarzeń ICS/LABA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Astma

W trzech podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach III fazy (HZA106827, HZA106829 i HZA106837) o różnym czasie trwania, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. U wszystkich pacjentów stosowano ICS (wziewny kortykosteroid) z lub bez LABA przez co najmniej 12 tygodni przed 1. wizytą. W badaniu HZA106837 u wszystkich pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zaostrzenie wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów w roku poprzedzającym 1. wizytę. Podczas 12-tygodniowego badania HZA106827, oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 201] i FF w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 205]) w porównaniu z placebo raz na dobę [n = 203]. Podczas 24-tygodniowego badania HZA106829 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 197] i FF w dawce 184 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 194]), w porównaniu do FP w dawce 500 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [n = 195].

W badaniach HZA106827 i HZA106829 skojarzonymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były zmiana FEV₁ (ang. trough FEV₁) na koniec okresu leczenia względem wartości początkowej przy 1. wizycie w poradni (przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela i podaniem dawki) u wszystkich badanych i średnia ważona serii FEV₁ w ciągu 0-24 godzin obliczana po podaniu dawki w podgrupie osób na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków podczas leczenia była drugorzędowym punktem końcowym. Wyniki uzyskane w tych badaniach dla pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych są opisane w tabeli 1.

Tabela 1 - Wyniki pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych w badaniach HZA106827 i HZA106829

Numer badania.	HZA106829		HZA106827	
Dawka lecznicza FF/VI* (mikrogramy)	FF/VI 184 / 22 raz na dobę vs FF 184 raz na dobę	FF/VI 184 / 22 raz na dobę vs FP 500 dwa razy na dobę	FF/VI 92 / 22 raz na dobę vs FF 92 raz na dobę	FF/VI 92 / 22 raz na dobę vs placebo raz na dobę
Zmiana FEV₁ (ang. trough FEV₁) od wartości początkowej do ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF)				
Różnica w leczeniu wartość p (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)
Średnia ważona serii FEV₁ w ciągu 0-24 godzin po podaniu dawki				
Różnica w leczeniu wartość p (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)
Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków				
Różnica w leczeniu wartość p (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)
Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bezobjawowych				
Różnica w leczeniu wartość p (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)
Zmiana szczytowego porannego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (AM PEF)				
Różnica w leczeniu wartość p (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)
Zmiana szczytowego wieczornego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (PM PEF)				
Różnica w leczeniu wartość p (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 = flutykazonu furoinian z wilanterolem

Czas trwania leczenia w badaniu HZA106837 był zmienny (od minimum 24 tygodni do maksymalnie 76 tygodni, z czego większość pacjentów leczono przez co najmniej 52 tygodnie). W badaniu HZA106837 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy [n = 1009] lub FF w dawce 92 mikrogramy [n = 1010], oba podawane raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania HZA106837 był czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy. Ciężkie zaostrzenie astmy było definiowane jako zaostrzenie astmy, wymagające stosowania kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji, lub konieczność wizyty w oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Skorygowaną średnią zmianę od wartości początkowej FEV₁ (ang. trough FEV₁) oceniano również jako drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniu HZA106837 ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy zmniejszyło się o 20% w porównaniu z FF w dawce 92 mikrogramy w monoterapii (współczynnik ryzyka 0,795, p = 0,036 95% CI 0,642; 0,985). Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u jednego pacjenta na rok wynosiła 0,19 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 5 lat) i 0,14 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy/ 22 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 7 lat). Stosunek częstości zaostrzeń w grupie pacjentów

otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy wynosił 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Stanowi to 25% zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu do tych leczonych flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy ($p = 0,014$). 24-godzinne działanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem rozszerzające oskrzela utrzymywało się przez cały, roczny okres leczenia bez oznak utraty skuteczności (brak tachyfilaksji). U pacjentów stosujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy w sposób stały uzyskiwano poprawę od 83 ml do 95 ml FEV₁ (ang. trough FEV₁) w tygodniach 12., 36. i 52. i punkcie końcowym w porównaniu z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy ($p < 0,001$ 95% CI: 52, 126 ml w punkcie końcowym). Czterdzieści cztery procent pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy było dobrze kontrolowanych (ACQ7 $\leq 0,75$) na koniec leczenia w porównaniu z 36% pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy ($p < 0,001$ 95% CI 1,23 i 1,82).

Badania porównawcze ze skojarzeniem salmeterolu z flutykazonu propionianem

W 24-tygodniowym badaniu (HZA113091) u pacjentów dorosłych i młodzieży z niekontrolowaną, przewlekłą astmą zarówno w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy raz na dobę wieczorem, jak i salmeterol z flutykazonu propionianem podawany w dawce 50 mikrogramów / 250 mikrogramów dwa razy na dobę wykazano poprawę czynności płuc w porównaniu do początku badania. Skorygowane średnie zmian od wartości początkowej FEV₁ jako średnie ważone wartości FEV₁ w okresie 0-24 godzin wynoszące 341 ml (flutykazonu furoinian z wilanterolem) i 377 ml (salmeterol z flutykazonu propionianem) wykazały ogólną poprawę czynności płuc w ciągu 24 godzin dla obu rodzajów leczenia. Skorygowana średnia różnica wyników leczenia wynosząca -37 ml między grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,162$). Różnica w skorygowanej średniej wynosząca -19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) pomiędzy średnimi wartościami LS zmiany od wartości początkowej FEV₁ (ang. trough FEV₁) uzyskanymi u osób z grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem, (281 ml) i u osób z grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem (300 ml), nie była statystycznie istotna ($p = 0,485$).

24-tygodniowe randomizowane badanie (201378), z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy równoległej przeprowadzono, aby wykazać równoważność (z marginesem -100 ml dla zmiany FEV₁ w stosunku do wartości początkowej - *trough* FEV₁) flutykazonu furoinianu z wilanterolem 92 mikrogramy / 22 mikrogramy podawanymi raz na dobę i salmeterolu z flutykazonu propionianem 50 mikrogramów / 250 mikrogramów podawanymi dwa razy na dobę u dorosłych i młodzieży, u których astma była dobrze kontrolowana po 4 tygodniach leczenia prowadzonego metodą otwartej próby z zastosowaniem salmeterolu z flutykazonu propionianem 50 mikrogramów / 250 mikrogramów podawanymi dwa razy na dobę (N = 1504). Wykazano, że czynność płuc u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej FF/VI raz na dobę jest porównywalna do uzyskanej u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem dwa razy na dobę [różnica w stosunku do wartości początkowej FEV₁ +19 ml (95% CI: -11, 49)].

Nie prowadzono badań porównawczych, z zastosowaniem skojarzenia flutykazonu propionianu z salmeterolem ani z innymi skojarzeniami ICS z LABA, mających na celu odpowiednie porównanie działania w zaostrzeniach astmy.

Flutykazonu furoinian stosowany w monoterapii

W 24 tygodniowym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (FFA112059), oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [$n = 114$] oraz flutykazonu propionianu w dawce 250 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [$n = 114$] w porównaniu do placebo [$n = 115$] u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. Wszyscy pacjenci przez co najmniej 4 tygodnie przed 1. wizytą (wizyta decydująca o włączeniu do badania) musieli przyjmować wziewny kortykosteroid (ICS) w stałej dawce i niedozwolone było przyjmowanie długo działających agonistów receptora beta (LABA) w ciągu

4 tygodni od 1. wizyty. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana od wartości początkowej w czasie wizyty w poradni (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela i początkowej dawki) FEV₁ (ang. trough FEV₁) do wartości obserwowanych na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków w ciągu 24-tygodniowego okresu leczenia była drugorzędowym punktem końcowym. W 24. tygodniu badania w grupach otrzymujących flutykazonu furoinian (FF) i flutykazonu propionian (FP) wartość FEV₁ (ang. trough FEV₁) zwiększyła się odpowiednio o 146 ml (95% CI: 36; 257 ml, p = 0,009) i 145 ml (95% CI: 33; 257 ml, p = 0,011), w porównaniu do placebo. W grupach otrzymujących FF i FP odnotowano zwiększenie odsetka dla 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków odpowiednio o 14,8% (95% CI: 6,9; 22,7, p <0,001) i 17,9% (95% CI: 10,0; 25,7, p <0,001), w porównaniu do placebo.

Badanie prowokacji alergenem

W naprzemiennym czterogrupowym badaniu kontrolowanym placebo z podaniem wielokrotnym (HZA113126) oceniane było ochronne działanie na oskrzela flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy we wczesnej i późnej fazie reakcji astmatycznej na wziewny alergen u pacjentów z łagodną astmą. Pacjenci byli przydzieleni losowo do grup otrzymujących odpowiednio flutykazonu furoinian (FF) z wilanterolem (VI) w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, FF w dawce 92 mikrogramy, wilanterolu w dawce 22 mikrogramy lub placebo raz na dobę przez 21 dni, a następnie narażani na prowokację alergenem po 1 godzinie od podania ostatniej dawki. Stosowanymi alergenami były roztocza kurzu domowego, sierść kota lub pyłek brzozy; wybór został oparty na indywidualnych badaniach przesiewowych. Serie pomiarów FEV₁ porównano z wartościami przed narażeniem na alergen uzyskanymi po inhalacji soli fizjologicznej (wartość początkowa). Podsumowując, największe oddziaływanie we wczesnej reakcji astmatycznej obserwowano w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy w porównaniu z grupą otrzymującą tylko flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy lub grupą otrzymującą tylko wilanterol w dawce 22 mikrogramy. Zarówno podawanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, jak i samego flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy praktycznie powodowało zniesienie późnej reakcji astmatycznej w porównaniu z podawaniem samego wilanterolu. Flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy / 22 mikrogramy zapewniał znacznie większą ochronę przed nadreaktywnością oskrzeli wywołaną alergenem w porównaniu z monoterapiami flutykazonu furoinianem i wilanterolem, w prowokacji metacholiną w badaniu w dniu 22.

Badanie dotyczące ochronnego działania na oskrzela i oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)

Ochronne działanie FF na oskrzela i oś HPA w porównaniu z FP lub budezonidem (BUD) oceniano w kontrolowanym placebo, badaniu naprzemiennym (crossover study) (203162) eskalacji dawki wielokrotnej u 54 osób dorosłych z astmą w wywiadzie, charakteryzującą się nadwrażliwością dróg oddechowych i FEV₁ ≥65% wartości należnej. Pacjentów przydzielano losowo do jednego lub dwóch okresów leczenia, obejmujących pięć 7-dniowych faz zwiększania dawki FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogramów na dobę), FP (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogramów na dobę), BUD (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogramów na dobę) lub placebo. Po każdej fazie zwiększania dawki oceniano działanie ochronne na oskrzela poprzez ocenę nadwrażliwości dróg oddechowych na adenozy-5'-monofosforan (AMP) (prowokacyjne stężenie powodujące ≥20% zmniejszenie FEV₁ [AMP PC20]) i 24-godzinną średnią ważoną stężenia kortyzolu w osoczu.

W zatwierdzonych zakresach dawek terapeutycznych stosowanych w astmie wartości AMP PC20 (mg/ml) i hamowanie wydzielania kortyzolu (%) wynosiły odpowiednio od 81 do 116 mg/ml i od 7% do 14% w przypadku FF (100 do 200 mikrogramów na dobę), od 20 do 76 mg/ml i od 7% do 50% dla FP (200 do 2000 mikrogramów na dobę) i od 24 do 54 mg/ml i od 13% do 44% dla BUD (400 do 1600 mikrogramów na dobę).

Dzieci i młodzież

Astma

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flutykazonu furoinianu (FF) w skojarzeniu z wilanterolem (VI) podawanych raz na dobę w porównaniu z FF podawanym raz na dobę w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 5 do 11 lat oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie i 1-tygodniowym okresie obserwacji (HZA107116) z udziałem 673 pacjentów z niekontrolowaną astmą, przyjmujących wziewne kortykosteroidy. Wszyscy pacjenci otrzymywali stabilne leczenie astmy [krótko działający agonista receptora beta lub krótko działający antagonist receptoru muskarynowego, podawane z inhalatora oraz wziewny kortykosteroid (ICS)] przez co najmniej 4 tygodnie przed 1. wizytą. Podczas istniejącego leczenia astmy pacjenci mieli objawy (tj. pozostawali niekontrolowani). Pacjenci byli leczeni flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 46 mikrogramów / 22 mikrogramy (337 pacjentów) lub flutykazonu furoinianem w dawce 46 mikrogramów (336 pacjentów). U dwóch pacjentów, po jednym w każdym ramieniu, nie można było ocenić skuteczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie od 1. do 12. tygodnia leczenia, w porannym szczytowym przepływie wydechowym (PEF) przed podaniem dawki (tj. minimalnym), rejestrowana codziennie, za pomocą elektronicznego dzienniczka pacjenta (różnica między skojarzeniem FF/VI a FF). Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków podczas leczenia dzieci w wieku od 5 do 11 lat w tygodniach od 1. do 12., była drugorzędowym punktem końcowym. Nie stwierdzono różnic w skuteczności pomiędzy FF/VI w dawce 46 mikrogramów / 22 mikrogramy a FF w dawce 46 mikrogramów (Tabela 2). Podczas tego badania nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem.

Tabela 2: Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu HZA107116

Tygodnie od 1. do 12.	Flutykazonu furoinian /Wilanterol* n=336	Flutykazonu furoinian* n=335
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Zmiana szczytowego porannego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (AM PEF (l/min))		
LS średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Efekt leczenia (FF/VI w porównaniu do FF) (95% CI), wartość p	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
Drugorzędowy punkt końcowy		
Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków		
LS średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Efekt leczenia (FF/VI w porównaniu do FF) (95% CI), wartość p	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

*Pacjenci otrzymywali FF/VI w dawce 46 mikrogramów /22 mikrogramy raz na dobę w porównaniu do FF w dawce 46 mikrogramów raz na dobę, LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy; N = liczba pacjentów populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT);(Wszyscy ITT: 337 otrzymujących FF/VI i 336 otrzymujących FF)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność flutykazonu furoinianu i wilanterolu po podaniu wziewnym jako flutykazonu furoinian w skojarzeniu z wilanterolem wynosiła średnio, odpowiednio 15,2% i 27,3%. Biodostępność po podaniu doustnym zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu była mała, średnio odpowiednio 1,26%

i <2%. Biorąc pod uwagę tę małą biodostępność po podaniu doustnym, ogólnoustrojowa ekspozycja na flutykazonu furoinian oraz wilanterol po wziewnym podaniu jest przede wszystkim zależna od wchłaniania wziewnej części dawki dostarczanej do płuc.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek ze średnią objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącą odpowiednio 661 l i 165 l. Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol mają małe powinowactwo do krwinek czerwonych. *In vitro* wiązanie flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu z białkami osocza ludzkiego było duże, średnio odpowiednio >99,6% i 93,9%. *In vitro* nie stwierdzono zmniejszenia stopnia wiązania z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek lub wątroby.

Flutykazonu furoinian i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp), jednak jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie flutykazonu furoinianu i wilanterolu z inhibitorami P-gp wpływało na ogólnoustrojowe narażenie na flutykazonu furoinianu lub wilanterol, ponieważ są to cząsteczki dobrze wchłaniane.

Biotransformacja

Z danych z badań *in vitro* wynika, że metabolizm zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu u ludzi zachodzi głównie z udziałem CYP3A4.

Flutykazonu furoinian jest metabolizowany głównie poprzez hydrolizę grupy S-fluorometylokarbonylowej do metabolitów o znacznie zmniejszonej aktywności kortykosteroidowej. Wilanterol jest metabolizowany głównie przez O-dealkilację do szeregu metabolitów ze znacznie zmniejszoną aktywnością agonistyczną w stosunku do receptorów β_1 i β_2 .

Wydalenie

Po podaniu doustnym flutykazonu furoinian jest u ludzi usuwany głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalonymi prawie wyłącznie z kałem, poniżej <1% z odzyskanej znakowanej radioaktywnie dawki wydalane jest z moczem.

Po podaniu doustnym wilanterol był wydalany u ludzi głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalonymi z moczem i kałem, odpowiednio około 70% i 30% podanej doustnie dawki znakowanej radioaktywnie. Po jednorazowym podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem okres półtrwania wilanterolu w fazie eliminacji wynosi średnio 2,5 godziny. Efektywny okres półtrwania kumulowanego wilanterolu, jaki został ustalony po podawaniu wziewnym wielokrotnych dawek wilanterolu 25 mikrogramów, wynosi 16,0 godzin u osób z astmą i 21,3 godziny u osób z POChP.

Dzieci i młodzież

U młodzieży (w wieku 12 lat lub starszych), nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem badano u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. (patrz punkt 4.2). Nie określono farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu i wilanterolu określono w badaniach III fazy w POChP i astmie. Brak dowodów wpływu wieku (od 12 do 84 lat) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu u pacjentów z astmą.

U pacjentów w podeszłym wieku z astmą i u pacjentów w podeszłym wieku z POChP nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

Zaburzenia czynności nerek

W farmakologicznym badaniu klinicznym flutykazonu furoinianu z wilanterolem wykazano, że ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) nie powodowała znaczącego zwiększenia narażenia na flutykazonu furoinian lub wilanterol lub wystąpienia bardziej widocznych ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów lub agonistów receptora β_2 w porównaniu z osobami zdrowymi.

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Wpływ hemodializ nie był badany.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu wielokrotnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nastąpiło zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian (do trzech razy, mierzone przez $AUC_{(0-24)}$) u osób z niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Child-Pugh; flutykazonu furoinian / wilanterol w dawce 184 mikrogramy / 22 mikrogramy) wiązało się ze zmniejszeniem średnio o 34% stężenia kortyzolu w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Dawka znormalizowana ekspozycji ogólnoustrojowej flutykazonu furoinianu była podobna u osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh).

Po wielokrotnym podawaniu flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nie nastąpiło znaczące zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na wilanterol (C_{max} i AUC) u osób z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh).

Nie było żadnego istotnego klinicznie wpływu skojarzenia flutykazonu furoinianu z wilanterolem na ogólnoustrojowe działanie beta-adrenergiczne (częstość akcji serca lub stężenie potasu w surowicy) u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (wilanterol, 22 mikrogramy) lub z ciężką niewydolnością wątroby (wilanterol, 12,5 mikrograma) w porównaniu z osobami zdrowymi.

Inne szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z astmą, oszacowane wartości $AUC_{(0-24)}$ flutykazonu furoinianu u pacjentów z Azji Wschodniej, Japonii i Azji Południowo-Wschodniej (12-13% pacjentów) były średnio 33% do 53% większe w porównaniu do innych ras. Jednak nie ma dowodów na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego w tej populacji związanego z większym dobowym wydzielaniem kortyzolu do moczu. Przeciętnie, przewidywane wartości C_{max} wilanterolu są od 220 do 287% większe, a wartości $AUC_{(0-24)}$ u pacjentów z Azji są porównywalne do uzyskiwanych u osób z innych grup rasowych. Jednak, nie ma dowodów, że większe C_{max} wilanterolu powodowało klinicznie istotny wpływ na częstość akcji serca.

Płeć, masa ciała i BMI

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej badań III fazy z udziałem 1213 pacjentów z astmą (712 kobiet) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej z udziałem 856 pacjentów z astmą (500 kobiet) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę wilanterolu.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci, masy ciała lub BMI.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach z zastosowaniem flutykazonu furoinianu lub wilanterolu obserwowane działania farmakologiczne i toksykologiczne były charakterystyczne zarówno dla glikokortykosteroidów, jak i agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Podawanie flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem nie spowodowało wystąpienia nowych, znaczących działań toksycznych.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Flutykazonu furoinian

Flutykazonu furoinian nie wykazał genotoksyczności w standardowym zestawie badań i nie wykazał działania rakotwórczego, na podstawie AUC, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia myszy i szczurów narażonych na dawki podobne do dawek maksymalnych stosowanych u ludzi.

Wilanterolu trifenylooctan

W badaniach toksyczności genetycznej, wilanterol (jako alfa-fenylocynamonian) i kwas trifenylooctowy nie były genotoksyczne, co wskazuje, że wilanterolu (w postaci trifenylooctanu) nie stanowi genotoksycznego zagrożenia dla ludzi.

Zgodne z wynikami uzyskanymi dla innych agonistów receptora beta₂, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia, trifenylooctan wilanterolu powodował występowanie działania proliferacyjnego w układzie rozrodczym samic szczura i myszy i przysadce u szczurów. Nie obserwowano zwiększenia częstości, na podstawie AUC, występowania guzów u szczurów i myszy, narażonych na 1,2-lub 30-krotnie większe dawki od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój

Flutykazonu furoinian

Działania widoczne po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem u szczurów były podobne do obserwowanych po podaniu samego flutykazonu furoinianu.

Nie wykazano działania teratogenego flutykazonu furoinianu u szczurów i królików, ale opóźniał on rozwój u szczurów i powodował poronienia u królików, w przypadku podawania matkom dawek toksycznych.

Przy narażeniu około 3-krotnie, na podstawie AUC, większym niż po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój u szczurów.

Wilanterolu trifenylooctan

Nie wykazano działania teratogenego trifenylooctanu wilanterolu u szczurów. W badaniach inhalacyjnych u królików trifenylooctan wilanterolu powodował działania podobne do tych obserwowanych w przypadku innych agonistów receptora beta₂ (rozszczep podniebienia, otwarte powieki, łączenie segmentów mostka płodowego i przygięcie / malrotacja kończyn). Po podaniu podskórnym nie wykazano wpływu po 84-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi.

Ani flutykazonu furoinian, ani trifenylooctan wilanterolu nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność lub na rozwój przed i po porodzie u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po otwarciu zasobnika: 6 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę przed użyciem.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Na etykiecie inhalatora w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy go wyrzucić. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po wyjęciu inhalatora z zasobnika.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator Ellipta składa się z jasnoszarego korpusu, żółtej pokrywy ustnika oraz licznika dawek, dostarczany jest w zasobniku z laminowanej folii zawierającym saszetkę z żelem krzemionkowym pochłaniającym wilgoć. Opakowanie jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową.

Inhalator jest wieloelementowym wyrobem, wykonanym z: polipropylenu, polietylenu o wysokiej gęstości, polioksymetylenu, polibutylenu tetraftalanu, styrenu akrylonitryl-butadienowego, poliwęglanu i stali nierdzewnej.

Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej, które dostarczają łącznie 14 lub 30 dawek (na 14 lub 30 dni stosowania).

Opakowanie zawiera 1 inhalator z 14 lub 30 dawkami. Opakowanie zbiorcze zawiera 3 inhalatory po 30 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/886/004

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (OPAKOWANIA POJEDYNCZE)

92 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu
(w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony.

14 dawek

30 dawek

1 inhalator zawierający 14 dawek

1 inhalator zawierający 30 dawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

RAZ NA DOBĘ

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 92/22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA ZBIORCZA (Z BLUE BOX - OPAKOWANIE ZBIORCZE)

92 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu
(w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony.
Opakowanie zbiorcze: 90 (3 inhalatory po 30) dawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

RAZ NA DOBĘ
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/886/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 92/22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (OPAKOWANIA POJEDYNCZE)

184 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu
(w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony.
14 dawek
30 dawek
1 inhalator zawierający 14 dawek
1 inhalator zawierający 30 dawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

RAZ NA DOBĘ
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 184/22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA ZBIORCZA (Z BLUE BOX -OPAKOWANIE ZBIORCZE)

184 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu
(w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony.
Opakowanie zbiorcze: 90 (3 inhalatory po 30) dawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

RAZ NA DOBĘ
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne.
Nie wstrząsać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/886/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 184/22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX- TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE)

92 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu
(w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony
30 dawek
1 inhalator zawierający 30 dawek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

RAZ NA DOBĘ
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne.
Nie wstrząsać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄSCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/886/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 92/22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX- TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE)

184 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu
(w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji – patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony
30 dawek
1 inhalator zawierający 30 dawek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

RAZ NA DOBĘ
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne.
Nie wstrząsać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/886/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 184/22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA ZASOBNIK

92 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 92 / 22 µg, proszek do inhalacji
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Logo GSK
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać dopóki pacjent nie jest gotowy do przyjęcia dawki.
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

14 dawek
30 dawek

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA ZASOBNIK

184 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 184 / 22 µg, proszek do inhalacji
flutykazonu furoinian / wilanterol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Logo GSK
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać dopóki pacjent nie jest gotowy do przyjęcia dawki.
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

14 dawek
30 dawek

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA INHALATOR

92 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Relvar Ellipta 92 / 22 µg proszek do inhalacji
flutykazonu furoinian / wilanterol

Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

Wyrzucić po:

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

14 dawek

30 dawek

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA INHALATOR

184 mikrogramy / 22 mikrogramy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Relvar Ellipta 184 / 22 µg proszek do inhalacji
flutykazonu furoinian / wilanterol

Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

Wyrzucić po:

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

14 dawek

30 dawek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Relvar Ellipta 92 mikrogramy / 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony
Relvar Ellipta 184 mikrogramy / 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony

flutykazonu furoinian / wilanterol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Relvar Ellipta i w jakim celu się go stosuje
 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relvar Ellipta
 3. Jak stosować lek Relvar Ellipta
 4. Możliwe działania niepożądane
 5. Jak przechowywać lek Relvar Ellipta
 6. Zawartość opakowania i inne informacje
- Szczegółowa instrukcja stosowania

1. Co to jest Relvar Ellipta i w jakim celu się go stosuje

Relvar Ellipta zawiera dwie substancje czynne: flutykazonu furoinian i wilanterol. Lek Relvar Ellipta dostępny jest w dwóch różnych mocach: 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu / 22 mikrogramy wilanterolu oraz 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu / 22 mikrogramy wilanterolu.

Lek o mocy 92 mikrogramy / 22 mikrogramy stosowany jest w systematycznym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (**POChP**) u dorosłych i **astmy** u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Lek o mocy 184 mikrogramy / 22 mikrogramy stosowany jest w leczeniu **astmy** u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Lek o mocy 184 mikrogramy / 22 mikrogramy nie jest zatwierdzony do leczenia POChP.

Relvar Ellipta należy stosować codziennie, a nie tylko wtedy, gdy u pacjenta występują problemy z oddychaniem lub inne objawy POChP i astmy. Nie należy stosować produktu Relvar Ellipta do leczenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu. Jeśli u pacjenta wystąpi tego typu napad, należy zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol). Jeśli pacjent nie ma takiego szybko działającego leku wziewnego, należy skontaktować się z lekarzem.

Flutykazonu furoinian należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami, często określanymi jako steroidy. Kortykosteroidy zmniejszają stan zapalny, obrzęk i podrażnienie drobnych oskrzeli w płucach, stopniowo łagodząc problemy z oddychaniem. Kortykosteroidy pomagają również w zapobieganiu napadom astmy i zaostrzeniom POChP.

Wilanterol należy do grupy długo działających leków rozszerzających oskrzela. Rozluźnia mięśnie drobnych oskrzeli w płucach. Pomaga w utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Ułatwia to przepływ powietrza do płuc i z płuc. Jeśli jest stosowany regularnie, drobne oskrzela pozostają otwarte. Regularne skojarzone stosowanie obu substancji czynnych, pomaga kontrolować trudności w oddychaniu lepiej niż stosowanie każdego z tych leków pojedynczo.

Astma jest ciężką, przewlekłą chorobą płuc, w której mięśnie otaczające drogi oddechowe obkurczają się (skurcz oskrzeli), występuje ich obrzęk i podrażnienie (stan zapalny). Objawy pojawiają się i znikają i obejmują duszność, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej i kaszel. Wykazano, że lek Relvar Ellipta zmniejsza zaostrzenia objawów astmy.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest ciężką przewlekłą chorobą, w której występuje zwężenie i stan zapalny dróg oddechowych. Do objawów należą: duszność, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej i kaszel z odpluwaniem. Wykazano, że Relvar Ellipta zmniejsza zaostrzenia objawów POChP.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relvar Ellipta

Kiedy nie stosować leku Relvar Ellipta

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na flutykazonu furoinian, wilanterol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego, **nie powinien stosować leku Relvar Ellipta** bez konsultacji z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Relvar Ellipta należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli pacjent ma **chorobę wątroby**, ponieważ może być bardziej narażony na wystąpienie działań niepożądanych. Jeśli pacjent ma umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby, lekarz zmniejszy dawkę leku zalecając Relvar Ellipta o mniejszej mocy (92 mikrogramy / 22 mikrogramy raz na dobę).
- jeśli pacjent ma **chorobę serca** lub **wysokie ciśnienie krwi**.
- jeśli pacjent ma **gruźlicę płuc** lub **długotrwałe** lub **nieleczone zakażenia**.
- jeśli pacjent kiedykolwiek został poinformowany, że choruje na **cukrzycę** lub ma wysokie stężenie cukru we krwi.
- jeśli pacjent ma **chorobę tarczycy**.
- jeśli pacjent ma **małe stężenie potasu** we krwi.
- jeśli u pacjenta wystąpiło nieostre widzenie lub inne **zaburzenia widzenia**.

Należy skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku Relvar Ellipta, jeżeli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych go dotyczy.

Podczas stosowania leku Relvar Ellipta

Nagle trudności w oddychaniu

Jeśli u pacjenta wystąpi uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu bezpośrednio po inhalacji leku Relvar Ellipta:

należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast szukać pomocy medycznej, ponieważ u pacjenta mógł wystąpić ciężki stan określany jako paradoksalny skurcz oskrzeli.

- Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia.
- Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi zwiększone pragnienie, częste oddawanie moczu lub niewyjaśnione zmęczenie (objawy wysokiego stężenia cukru we krwi).

Zakażenia płuc

Jeśli ten lek jest stosowany w leczeniu POChP u pacjenta może wystąpić zwiększone ryzyko zapalenia płuc. Patrz punkt 4, aby uzyskać informacje na temat objawów, na które pacjent powinien zwrócić uwagę podczas

stosowania tego leku. **Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy ani dzieciom i młodzieży w każdym wieku w leczeniu POChP.

Inne leki a Relvar Ellipta

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jeśli pacjent nie jest pewny co zawiera jego lek, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie tego leku lub zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

Do leków tych należą:

- leki nazywane beta-adrenolitykami, takie jak metoprolol, stosowane w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi** lub **choroby serca**.
- ketokonazol stosowany w leczeniu **zakażeń grzybiczych**.
- rytonawir lub kobicystat, stosowane w leczeniu **zakażeń HIV**.
- długo działające leki pobudzające receptory beta₂-adrenergiczne, takie jak salmeterol.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

Te leki mogą nasilić działania niepożądane leku Relvar Ellipta i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego którykolwiek z tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować tego leku w ciąży, chyba że tak zaleci lekarz.

Nie wiadomo, czy składniki tego leku mogą przenikać do mleka kobiecego. **Jeśli pacjentka karmi piersią, musi poradzić się lekarza prowadzącego** przed rozpoczęciem stosowania leku Relvar Ellipta. Nie należy stosować tego leku, jeśli pacjentka karmi piersią, chyba że tak zaleci lekarz.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Relvar Ellipta zawiera laktozę

Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosować lek Relvar Ellipta

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Astma

Zalecana dawka w leczeniu astmy to jedna inhalacja (92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu) raz na dobę o tej samej porze każdego dnia.

Jeśli pacjent ma ciężką postać astmy, lekarz prowadzący może zdecydować o stosowaniu jednej inhalacji leku o większej mocy (184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu). Tę dawkę należy również stosować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia.

POChP

Zalecana dawka w leczeniu POChP to jedna inhalacja (92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu) raz na dobę o tej samej porze każdego dnia.

Lek Relvar Ellipta o większej mocy (184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu) nie jest odpowiedni do stosowania w leczeniu POChP.

Lek Relvar Ellipta przeznaczony jest do stosowania wziewnego przez usta.

Lek Relvar Ellipta należy stosować każdego dnia o tej samej porze, ponieważ jest on skuteczny ponad 24 godziny.

Jest bardzo ważne, aby stosować ten lek codziennie, tak jak zalecił lekarz. To umożliwi ustąpienie objawów w ciągu dnia i w nocy.

Nie należy stosować produktu Relvar Ellipta do leczenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu. Jeśli u pacjenta wystąpi tego typu napad, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol).

Jeżeli pacjent częściej niż zwykle odczuwa duszność lub ma świszczący oddech, lub potrzebuje więcej niż zazwyczaj inhalacji szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela, powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Jak stosować lek Relvar Ellipta

W celu uzyskania pełnej informacji należy zapoznać się ze „Szczegółową instrukcją stosowania”, zamieszczoną po punkcie 6 tej ulotki.

Relvar Ellipta jest lekiem do podawania wziewnego przez usta. Nie ma potrzeby przygotowywać do użycia inhalatora Ellipta w żaden szczególny sposób, nawet jeśli jest używany po raz pierwszy.

Jeśli objawy nie ustępują

Jeśli objawy nie ustępują (duszność, świszczący oddech, kaszel) lub nasilają się, lub gdy pacjent stosuje częściej niż zwykle szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela:

należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Relvar Ellipta

Jeśli pacjent przypadkowo zastosował więcej dawek leku Relvar Ellipta niż zalecił lekarz, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Jeśli to możliwe, należy pokazać lekarzowi lub farmaceucie inhalator, opakowanie lub tę ulotkę. Mogą wystąpić: szybsze niż zwykle bicie serca, drżenia lub ból głowy.

W przypadku stosowania większej dawki niż zalecił lekarz, przez długi okres, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady, ponieważ większe dawki leku Relvar Ellipta mogą powodować zmniejszenie wytwarzania hormonów steroidowych przez organizm.

Pominięcie zastosowania leku Relvar Ellipta

Nie należy inhalować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeśli u pacjenta wystąpi świszczący oddech lub duszność, lub jakiegokolwiek objawy napadu astmy, **należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela** (np. salbutamol), a następnie zasięgnąć porady lekarza.

Nie przerywać stosowania leku Relvar Ellipta bez zalecenia

Ten lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz. Lek będzie skuteczny dopóki pacjent go stosuje. Nie należy przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza, nawet gdy pacjent poczuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne występują rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 1000 osób).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów po przyjęciu leku Relvar Ellipta, **należy przerwać stosowanie leku i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**

- wysypka skórna (*pokrzywka*) lub zaczerwienienie skóry
- opuchnięcie, czasami twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*)
- świszczący oddech, kaszel lub trudności w oddychaniu
- nagłe osłabienie lub oszołomienie (które może prowadzić do zapaści lub utraty przytomności).

Nagle trudności w oddychaniu

Nagle trudności w oddychaniu po zastosowaniu leku Relvar Ellipta występują rzadko.

Jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu lub nasilenie świszczącego oddechu bezpośrednio po zastosowaniu tego leku, **należy przerwać stosowanie leku i natychmiast szukać pomocy medycznej.**

Zapalenie płuc (zakażenie w płucu) (częste działanie niepożądane, może dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób)

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którykolwiek z poniższych objawów wystąpi podczas stosowania leku Relvar Ellipta - mogą to być objawy zakażenia płuc:

- gorączka lub dreszcze
- zwiększenie wytwarzania śluzu, zmiana barwy śluzu
- nasilenie kaszlu lub zwiększone trudności w oddychaniu.

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy
- przeziębienie.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból, wykwity w jamie ustnej lub gardle spowodowane przez zakażenie grzybicze (*kandydoza*).
Płukanie jamy ustnej wodą, bezpośrednio po zastosowaniu leku Relvar Ellipta zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego.
- stan zapalny w płucach (*zapalenie oskrzeli*)
- zakażenie zatok, nosa lub gardła
- grypa (*influenza*)
- ból i podrażnienie w tylnej części jamy ustnej i gardła
- zapalenie zatok
- swędzenie, katar lub zatknięty nos
- kaszel
- zaburzenia głosu
- osłabienie kości prowadzące do złamań
- ból brzucha
- ból pleców
- wysoka temperatura (*gorączka*)
- ból stawów
- skurcze mięśni.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 100** pacjentów:

- nieregularne bicie serca
- nieostre widzenie
- zwiększenie stężenia cukru we krwi (*hiperglikemia*).

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- szybsze bicie serca (*tachykardia*)
- odczuwanie bicia serca (kołatanie serca)
- drżenia
- lęk.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Relvar Ellipta

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu tekturowym, zasobniku i inhalatorze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w zamkniętym pokrywającej folią zasobniku w celu ochrony przed wilgocią i otwierać, dopiero bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Inhalator może być stosowany nie dłużej niż 6 tygodni, począwszy od dnia, w którym zasobnik został otwarty. Na etykiecie inhalatora w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy go wyrzucić. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po wyjęciu inhalatora z zasobnika.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Jeśli lek przechowywany jest w lodówce, przed użyciem **należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej przez co najmniej godzinę**.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Relvar Ellipta

- Substancjami czynnymi leku są: flutykazonu furoinian i wilanterol.
- Dla dawki 92/22 µg: każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).
- Dla dawki 184/22 µg: każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 pod ‘Lek Relvar Ellipta zawiera laktozę’) i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Relvar Ellipta i co zawiera opakowanie

Relvar Ellipta jest proszkiem do inhalacji podzielonym.

Inhalator Ellipta ma jasnoszarą obudowę, żółtą pokrywę ustnika i licznik dawek. Opakowanie inhalatora jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową i zawiera saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność w opakowaniu. Po wyjęciu inhalatora z zasobnika środek pochłaniający wilgoć należy wyrzucić – nie należy go jeść ani wdychać. Nie ma potrzeby przechowywania inhalatora w zasobniku z laminowanej folii po jego otwarciu.

Lek Relvar Ellipta jest dostępny w opakowaniach z 1 inhalatorem zawierającym 14 lub 30 dawek (na 14 lub 30 dni stosowania), a także w opakowaniach zbiorczych zawierających 90 (3 inhalatory po 30) dawek (na 90 dni stosowania). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

Menarini Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 83161 11-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}.>

Inne źródła informacji

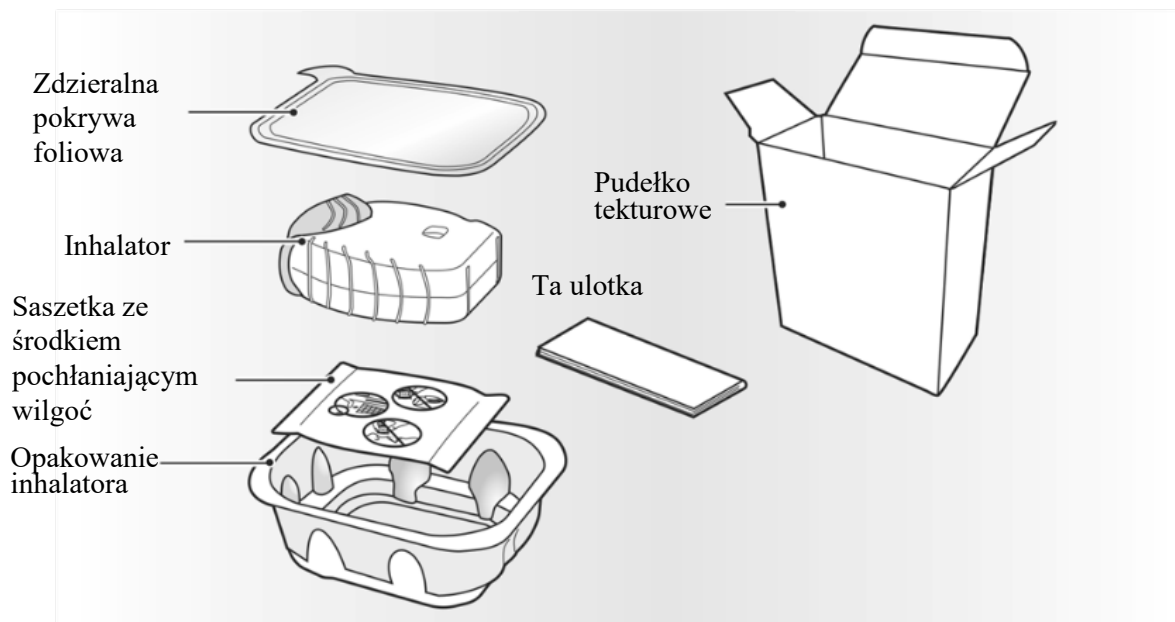
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Szczegółowa instrukcja stosowania

Co to jest inhalator Ellipta?

Przed pierwszym użyciem leku Relvar Ellipta, nie ma potrzeby sprawdzania, czy działa on prawidłowo ani przygotowywania go do użycia w szczególnie sposób. Należy przestrzegać instrukcji „krok po kroku”.

Zawartość pudełka tekturowego z inhalatorem leku Relvar Ellipta



Inhalator jest dostarczany w opakowaniu. **Nie należy otwierać opakowania inhalatora, dopóki pacjent nie jest gotowy do rozpoczęcia stosowania leku.** Gdy pacjent jest gotowy do użycia inhalatora, należy otworzyć opakowanie inhalatora poprzez usunięcie zdzieralnej pokrywy foliowej. Opakowanie inhalatora zawiera saszetkę ze **środkiem pochłaniającym wilgoć**, aby zmniejszyć wilgotność. Saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć należy wyrzucić – **nie należy jej otwierać, jeść ani wdychać.**



Po wyjęciu inhalatora z opakowania, pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". **Nie należy jej otwierać, dopóki pacjent nie będzie gotowy do inhalacji dawki leku.** Na etykiecie inhalatora w polu występującym po określeniu „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. **Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować.** Po pierwszym otwarciu zasobnik można wyrzucić.

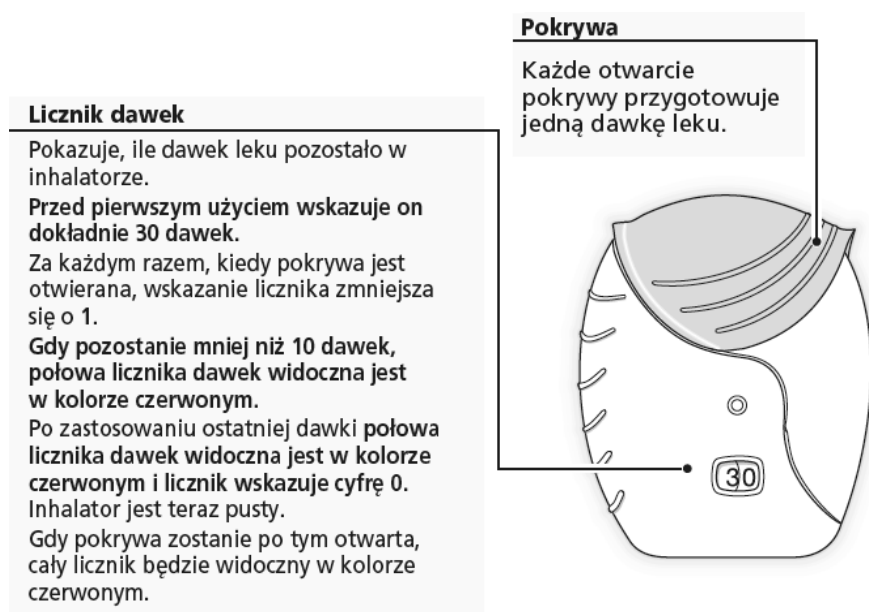
Jeśli lek jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej na co najmniej godzinę przed użyciem.

Przedstawiona poniżej szczegółowa instrukcja stosowania inhalatora zawierającego 30 dawek (na 30 dni stosowania) dotyczy również inhalatora zawierającego 14 dawek (na 14 dni stosowania).

1. Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania

Gdy pokrywa inhalatora Ellipta jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona.

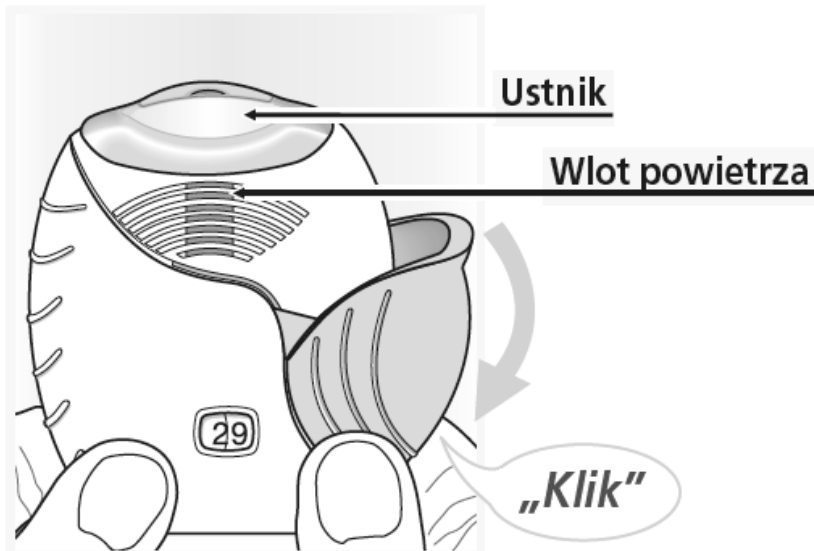
Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji. Nie jest możliwe przypadkowe, dodatkowe zastosowanie leku lub dawki podwójnej w jednej inhalacji.



2. Przygotowanie dawki

Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy do inhalacji dawki.
Nie wstrząsać inhalatorem.

- Należy przesunąć pokrywę w dół aż do usłyszenia „kliknięcia”.



Lek jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1.

- Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy leku. Należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.

3. Wykonanie inhalacji leku

- Inhalator należy trzymać z dala od ust i wykonać wydech aż do granicy odczuwalnego komfortu.
Nie wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.
- Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.
Nie blokować palcami wlotu powietrza.



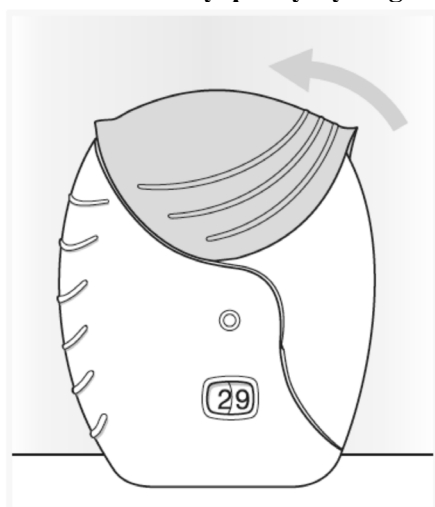
- Należy wykonać jeden długi, równomierny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (co najmniej 3-4 sekundy).
- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać spokojny wydech.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku, ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

W celu oczyszczenia ustnika inhalatora należy użyć **suchej chusteczki zanim** zamknie się jego pokrywę.

4. Zamykanie inhalatora i płukanie jamy ustnej

- Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.



- Należy przepłukać jamę ustną wodą po użyciu inhalatora, nie połykać.

Dzięki temu prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak ból jamy ustnej lub gardła, będzie mniejsze.