

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Relvar® Ellipta®, 22 mikrograma/184 mikrograma, prašak za inhalaciju, podeljen

INN: vilanterol/flutikazonfuroat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pojedinačna inhalacija obezbeđuje isporučenu dozu (doza leka koja se oslobodi iz nastavka za usta) od 22 mikrograma vilanterola (u obliku vilanterol-trifenatata) i 184 mikrograma flutikazonfuroata. Navedena količina odgovara odmerenoj dozi od 25 mikrograma vilanterola (u obliku vilanterol-trifenatata) i 200 mikrograma flutikazonfuroata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna oslobođena doza leka Relvar Ellipta sadrži oko 25mg laktoze (u obliku laktoze, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, podeljen

Prašak bele boje u inhalatoru svetlosive boje sa poklopcem nastavka za usta žute boje i brojačem doza.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Astma

Lek Relvar Ellipta je indikovano za primenu u redovnoj terapiji astme kod odraslih osoba i adolescenata uzrasta 12 godina i starije, u slučaju kada je opravdana primena kombinovanog leka (dugodelujuć beta₂-agonist i inhalacioni kortikosteroid):

- kod pacijenata kod kojih nije ostvarena odgovarajuća kontrola simptoma primenom inhalacionih kortikosteroida i primenom kratkodelujućih inhalacionih beta₂-agonista "po potrebi"
- kod pacijenata kod kojih je već postignuta odgovarajuća kontrola simptoma primenom inhalacionih kortikosteroida i dugodelujućih beta₂-agonista

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Astma

Pacijentima obolelim od astme treba primeniti lek Relvar Ellipta u jačini koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonfuroata i koja odgovara težini oboljenja. Lekari koji propisuju lek pacijentima obolelim od astme, treba da imaju u vidu da je doza od 100 mikrograma flutikazonfuroata primenjena jednom dnevno približno jednaka dozi od 250 mikrograma flutikazonpropionata primenjenoj dva puta dnevno, dok je doza od 200

mikrograma flutikazonfuroata primenjena jednom dnevno približno jednaka dozi od 500 mikrograma flutikazonpropionata primenjenoj dva puta dnevno.

Odrasle osobe i adolescenti uzrasta 12 godina i stariji

Potrebno je razmotriti primenu početne doze od jedne inhalacije leka Relvar Ellipta, jačine 22/92 mikrograma jednom dnevno kod odraslih osoba i adolescenata uzrasta 12 godina i starije, kod kojih je neophodna primena male do srednje doze inhalacionih kortikosteroida u kombinaciji sa dugodelujućim beta₂-agonistom. Ukoliko se primenom leka Relvar Ellipta, jačine 22/92 mikrograma ne uspostavi odgovarajuća kontrola simptoma bolesti, može se povećati doza primenom leka Relvar Ellipta, jačine 22/184 mikrograma, što može dodatno poboljšati kontrolu simptoma astme.

Potrebno je da stanje pacijenata bude redovno kontrolisano od strane lekara kako bi jačina vilanterola/flutikazonfuroata koju pacijenti primaju ostala optimalna i kako bi se menjala isključivo na savet lekara. Potrebno je podesiti dozu leka na najmanju dozu kojom se održava efektivna kontrola simptoma astme.

Potrebno je razmotriti primenu leka Relvar Ellipta, jačine 22/184 mikrograma kod odraslih osoba i adolescenata uzrasta 12 godina i starije, kojima je neophodna primena veće doze inhalacionih kortikosteroida u kombinaciji sa dugodelujućim beta₂-agonistom.

Pacijenti obično osele poboljšanje plućne funkcije unutar 15 minuta nakon inhaliranja leka Relvar Ellipta. Međutim, potrebno je objasniti pacijentima da je neophodna svakodnevna primena leka Relvar Ellipta u cilju održavanja kontrole simptoma astme, i da svakodnevnu primenu leka nastave i u slučaju da nema simptoma oboljenja.

Ukoliko dođe do pojave simptoma u periodu između primene dve doze, potrebno je primeniti inhalacioni, kratkodelujući beta₂-agonist za trenutno ublažavanje simptoma.

Maksimalna preporučena doza leka Relvar Ellipta, jačine 22 mikrograma/184 mikrograma je jedna inhalacija dnevno.

Deca mlađa od 12 godina

Nisu utvrđene bezbednost i efikasnost primene leka Relvar Ellipta u terapiji astme kod dece mlađe od 12 godina.

Nema dostupnih podataka.

Posebne populacije:

Stariji pacijenti (> 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze u navedenoj populaciji (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u navedenoj populaciji (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Studije sprovedene kod ispitanika sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje sistemske izloženosti flutikazonfuroatu (vrednosti i C_{max} i PIK) (videti odeljak 5.2).

Potreban je oprez prilikom primene kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, koji mogu biti u većem riziku od pojave sistemskih neželjenih reakcija povezanih sa primenom kortikosteroida.

Maksimalna doza koja može biti primenjena pacijentima sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre je 22/92 mikrograma (videti odeljak 4.4).

Način primene:

Lek Relvar Ellipta je namenjen isključivo za inhalacionu upotrebu.

Potrebno je primeniti lek svakog dana u isto vreme.

Konačnu odluku o tome da li se lek primenjuje uveče ili ujutru donosi lekar.

Ukoliko pacijent zaboravi da primeni dozu leka, sledeću dozu leka je potrebno primeniti u uobičajeno vreme narednog dana.

Ukoliko se lek čuva u frižideru, potrebno je inhalator izvaditi van frižidera najmanje sat vremena pre primene, kako bi se ugrejao do sobne temperature.

Ukoliko se inhalator primenjuje prvi put, nije potrebno proveriti da li inhalator radi ispravno i nije potrebno posebno pripremiti inhalator za primenu. Potrebno je pridržavati se detaljnih uputstava za primenu inhalatora.

Inhalator Ellipta se nalazi u intermedijernom pakovanju koje sadrži kesicu sa sredstvom za sušenje u cilju smanjenja vlage. Kesicu sa sredstvom za sušenje treba baciti i ne sme se otvoriti, pojesti ili inhalirati.

Pacijente treba savetovati da ne otvaraju intermedijerno pakovanje sve dok ne budu spremni za inhalaciju doze leka.

Kada se inhalator izvadi iz intermedijernog pakovanja, nalazi se u „zatvorenom” položaju. Na nalepnici koja se nalazi na inhalatoru u predviđenom prostoru „Upotrebiti do:” upisati datum upotrebe leka nakon otvaranja intermedijernog pakovanja. Datum upotrebe leka predstavlja 6 nedelja od dana otvaranja intermedijernog pakovanja. Nakon ovog datuma inhalator se ne sme više koristiti. Nakon prvog otvaranja, intermedijerno pakovanje se može baciti.

Nakon inhalacije, potrebno je da pacijenti isperu usta vodom, koja se potom ispljune.

U daljem tekstu opisano je detaljno uputstvo za primenu leka Relvar Ellipta.

Uputstvo za upotrebu inhalatora

1. Pre primene leka pročitati navedeno uputstvo

Ukoliko se poklopac inhalatora otvori i potom zatvori bez inhalacije leka, doza leka će se izgubiti. Izgubljena doza leka će ostati čvrsto zatvorena unutar inhalatora, međutim neće više biti dostupna za inhalaciju. Nije moguće slučajno uzimanje veće količine ili dvostruke doze leka prilikom jedne inhalacije leka.

Brojač doza

Brojač doza pokazuje koliko je doza ostalo u inhalatoru.

Pre prvog korišćenja inhalatora, brojač doza pokazuje tačno 30 doza.

Nakon svakog otvaranja poklopca broj doza se smanjuje za 1.

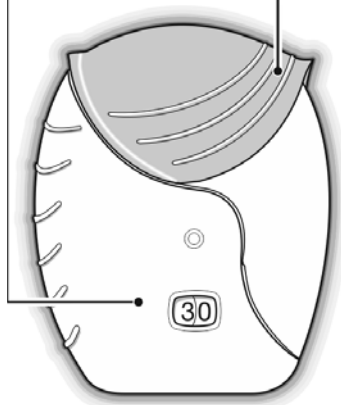
Ukoliko je ostalo manje od 10 doza polovina brojača doza je označena crvenom bojom.

Nakon primene poslednje doze leka, **polovina brojača doza je označena crvenom bojom i pokazuje se broj 0.** Vaš inhalator je sada prazan.

Ukoliko ponovo otvorite poklopac, brojač doza više neće biti napola crven već će postati potpuno crven.

Poklopac

Nakon svakog otvaranja poklopca, oslobađa se doza leka za inhalaciju



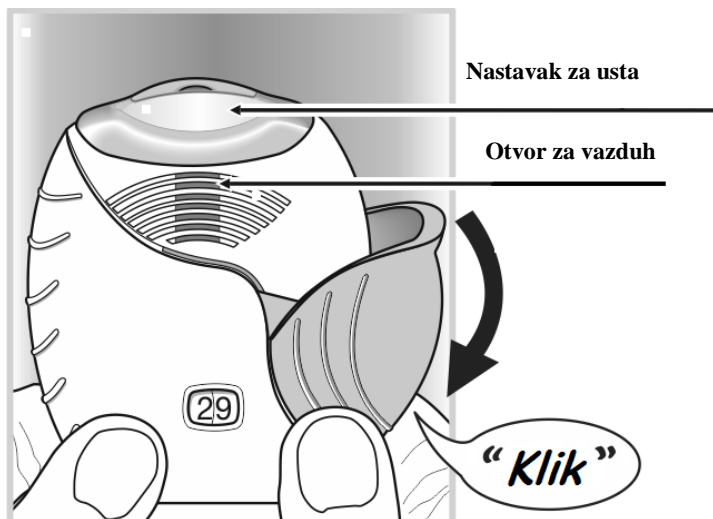
2. Kako primeniti dozu

Otvorite poklopac inhalatora kada ste spremni da inhalirate dozu leka. **Nemojte tresti inhalator.**

Povlačite poklopac prema dole sve dok ne čujete „klik“.

Lek je sada spreman za inhaliranje. Broj na brojaču doza će se smanjiti za 1 u znak potvrde.

Ukoliko se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete „klik“, inhalator neće isporučiti dozu leka. Ponesite ga farmaceutu i posavetujte se s njim.



3. Kako inhalirati lek

Držite inhalator dalje od usta i izdahnite vazduh koliko god možete, do granice neprijatnosti.

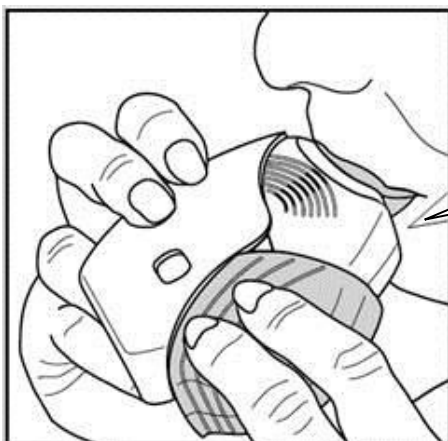
Nemojte izdisati u inhalator.

Postavite nastavak za usta između usana i čvrsto ga pritisnite usnama.

Nemojte prstima blokirati otvore za vazduh.

Udahnite jednom dugo i duboko. Zadržite dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).

- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i lagano izdahnite vazduh.



Za inhalaciju postavite nastavak za usta između usana uz označeni rub.

Nemojte prstima blokirati otvore za vazduh.

Možda nećete osetiti ukus leka ili osetiti lek, čak i ukoliko koristite inhalator na pravilan način.

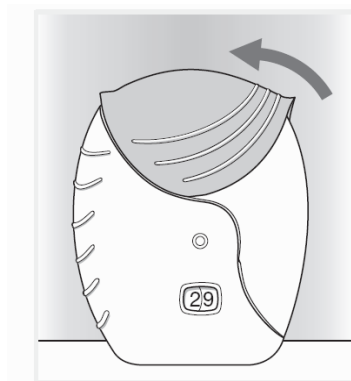
Ukoliko želite da očistite nastavak za usta, obrišite nastavak za usta **suvom maramicom, pre** zatvaranja poklopca.

4. Zatvorite inhalator i isperite usta

Povucite poklopac prema gore koliko je moguće kako biste prekrili nastavak za usta.

Isperite usta vodom nakon korišćenja inhalatora, vodu nemojte gutati.

Na taj način smanjićete mogućnost pojave neželjenih dejstava kao što su bol u ustima ili grlu.



4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pogoršanje bolesti

Vilanterol/flutikazonfuroat ne bi trebalo primenjivati u terapiji akutnih simptoma astme, kada je potrebna primena kratkododelujućih bronhodilatatora. Učestalija primena bronhodilatatora kratkog dejstva u cilju ublažavanja simptoma ukazuje na slabljene kontrole bolesti, pa bi lekar trebalo da proceni stanje pacijenata.

Pacijenti sa astmom ne treba da prekidaju terapiju vilanterolom/flutikazonfuroatom bez nadzora lekara, s obzirom na to da nakon prestanka primene terapije može doći do ponovne pojave simptoma.

U toku terapije vilanterolom/flutikazonfuroatom mogu se javiti neželjena dejstva povezana sa astmom, kao i njena egzacerbacija. Pacijente treba savetovati da nastave sa primenom terapije, ali i da potraže savet lekara ukoliko se ne uspostavi kontrola simptoma astme ili dođe do njihovog pogoršanja nakon otpočinjanja primene leka Relvar Ellipta.

Paradokсни bronhospazam

Nakon primene doze leka Relvar Ellipta može doći do pojave paradoksnog bronhospazma sa trenutnim pojačanjem zviždanja (engl. wheezing) prilikom disanja. Ukoliko dođe do pojave paradoksnog bronhospazma, treba odmah primeniti kratkododelujući inhalacioni bronhodilatator. Primenu leka Relvar Ellipta odmah treba prekinuti, proceniti stanje pacijenta i, ukoliko je potrebno, primeniti drugu terapiju.

Dejstva na kardiovaskularni sistem

Nakon primene lekova iz grupe simpatomimetika, kao i nakon primene leka Relvar Ellipta može doći do pojave dejstava na kardiovaskularni sistem, kao što su srčane aritmije, npr. supraventrikularna tahikardija i ekstrasistole. U okviru placebo-kontrolisanog ispitivanja kod pacijenata sa umerenom HOBP koji u anamnezi imaju kardiovaskularna oboljenja ili povećani rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja, kod pacijenata koji su bili na terapiji vilanterolom/flutikazonfuroatom nije zabeleženo povećanje rizika od nastanka kardiovaskularnih događaja u odnosu na pacijente kojima je primenjen placebo (videti odeljak 5.1). Prema tome, lek Relvar Ellipta bi trebalo sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa teškim kardiovaskularnim oboljenjem, ili poremećajima srčanog ritma, tireotoksikozom, kod pacijenata sa nekorigovanom hipokalijemijom ili pacijenata sa predispozicijom za smanjenom koncentracijom kalijuma u serumu.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Pacijentima sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre treba primeniti dozu od 22 mikrograma vilanterola i 92 mikrograma flutikazonfuroata, i pratiti ih zbog moguće pojave neželjenih dejstava udruženih sa primenom sistemskih kortikosteroida (videti odeljak 5.2).

Sistemska dejstva kortikosteroida

Sistemska dejstva se mogu javiti prilikom primene bilo kog inhalacionog kortikosteroida, posebno prilikom primene velikih doza propisanih tokom dužeg vremenskog perioda. Verovatnoća za pojavu navedenih dejstava je mnogo manja u odnosu na primenu kortikosteroida oralnim putem. Moguća sistemska dejstva uključuju Kušingov sindrom, kušingoidne manifestacije, adrenalnu supresiju, smanjenje mineralne gustine kostiju, usporavanje rasta kod dece i adolescenata, kataraktu i glaukom i ređe niz psiholoških ili bihevioralnih dejstava, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje sna, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno kod dece).

Vilanterol/flutikazonfuroat treba primeniti uz oprez kod pacijenata sa tuberkulozom pluća ili kod pacijenata sa hroničnim ili nelečenim infekcijama.

Poremećaj vida

Pri sistemskoj i lokalnoj primeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako pacijent ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da se uputi oftalmologu u cilju procene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili retka oboljenja kao što je centralna serozna horioretinopatija koja je zabeležena nakon sistemske i lokalne primene kortikosteroida.

Hiperglikemija

Postoje izveštaji o povećanju koncentracije glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom, pa bi navedeno trebalo imati u vidu prilikom propisivanja leka pacijentima sa dijabetes melitusom u anamnezi.

Pojava pneumonije kod pacijenata sa HOBP

Kod pacijenata sa HOBP koji su bili na terapiji inhalacionim kortikosteroidima zabeležena je povećana učestalost pojave pneumonije, uključujući pojavu pneumonije koja zahteva hospitalizaciju. Pojedini podaci ukazuju na povećan rizik od pojave pneumonije udruženim sa povećanjem doze kortikosteroida, međutim navedeno nije definitivno pokazano u okviru svih ispitivanja.

Ne postoje uverljivi klinički dokazi intraklasnih razlika u pogledu rizika za pojavu pneumonije između različitih inhalacionih kortikosteroida.

Lekari treba pažljivo da prate mogući razvoj pneumonije kod pacijenata sa HOBP s obzirom na to da se kliničke manifestacije takvih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacija HOBP.

Faktori rizika za nastanak pneumonije kod pacijenata sa HOBP uključuju aktivne pušače, stariju dob, malu vrednost indeksa telesne mase (BMI) i teži oblik HOBP.

Pojava pneumonije kod pacijenata sa astmom

Incidenca pneumonije kod pacijenata sa astmom bila je česta pri primeni veće doze. Incidenca pneumonije kod pacijenata sa astmom koji su uzimali vilanterol/flutikazonfuroat u jačini od 22 mikrograma/184 mikrograma bila je broječno veća u odnosu na incidencu pneumonije kod pacijenata koji primenjuju lek vilanterol/flutikazonfuroat u jačini od 22 mikrograma/92 mikrograma ili placebo (videti odeljak 4.8). Faktori rizika nisu identifikovani.

Pomoćne supstance

Lek Relvar Ellipta sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nije verovatna pojava klinički značajnih interakcija posredovanih vilanterolom/flutikazonfuroatom pri primeni kliničkih doza, usled male koncentracije leka u krvi postignute nakon inhalacione primene.

Interakcija sa beta blokatorima

Primena beta₂-adrenegričkih blokatora može oslabiti ili antagonizovati dejstvo beta₂-adrenegričkih agonista. Potrebno je izbegavati istovremenu primenu neselektivnih i selektivnih beta₂-adrenegričkih blokatora, osim ukoliko postoje opravdani razlozi za njihovu primenu.

Interakcija sa CYP3A4 inhibitorima

Vilanterol i flutikazonfuroat se veoma brzo eliminišu intenzivnim metabolizmom prvog prolaza posredovanjem citohroma CYP 3A4.

Savetuje se oprez prilikom istovremene primene leka sa snažnim CYP 3A4 inhibitorima (npr. ketokonazol, ritonavir, lekovi koji sadrže kobicistat) s obzirom na to da postoji rizik od povećane sistemske izloženosti vilanterolu i flutikazonfuroatu. Istovremenu primenu treba izbegavati osim u slučajevima kada korist od primene terapije prevazilazi povećan rizik od nastanka sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida, i u tom slučaju pacijente treba pažljivo pratiti. U okviru kliničkog ispitivanja interakcije leka sa inhibitorom CYP 3A4 nakon ponovljenog doziranja, sprovedenom na zdravim ispitanicima primenjena je kombinacija vilanterol/flutikazonfuroat (22 mikrograma/184 mikrograma) i snažnog CYP 3A4 inhibitora ketokonazola (400 mg). Istovremena primena dovela je do porasta srednje vrednosti PIK_(0-t) vilanterola za 65% i srednje

vrednosti C_{max} za 22%. Povećanje izloženosti vilanterolu nije udruženo sa povećanjem sistemskih dejstava beta₂-adrenegričkih agonista na srčani ritam, koncentraciju kalijuma u krvi ili QTcF interval. Istovremena primena dovela je do porasta srednje vrednosti $PIK_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za 36% i srednje vrednosti C_{max} za 33%. Povećanje izloženosti flutikazonfuroatu povezano je sa smanjenjem od 27% ponderisane srednje vrednosti kortizola u serumu izmerene unutar 24 časa.

Interakcija sa P-glikoprotein inhibitorima

Vilanterol i flutikazonfuroat su supstrati za P-glikoprotein (P-gp). U okviru kliničkog farmakološkog ispitivanja istovremene primene vilanterola i snažnog inhibitora P-glikoproteina, kao i verapamila, umerenog inhibitora CYP3A4, sprovedenom na zdravim ispitanicima, nije pokazan značajni uticaj na farmakokinetiku vilanterola. Nisu sprovedena klinička farmakološka ispitivanja sa specifičnim inhibitorom P-glikoproteina i flutikazonfuroatom.

Primene lekova iz grupe simpatomimetika

Istovremena primena drugih lekova iz grupe simpatomimetika (pojedinačno ili u kombinovanoj terapiji) može dovesti do pojačanog ispoljavanja neželjenih dejstava vilanterola/flutikazonfuroata. Lek Relvar Ellipta ne treba primenjivati u kombinovanoj terapiji sa drugim dugodelujućim beta₂-adrenegričkim agonistima ili lekovima koji sadrže dugodelujuće beta₂-adrenegričke agoniste.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost pri izloženostima koje nisu klinički značajne (videti odeljak 5.3). Nema podataka ili su podaci o primeni vilanterol-trifenetata i flutikazonfuroata kod trudnica ograničeni.

Primenu leka Relvar Ellipta u periodu trudnoće treba razmotriti samo ukoliko je očekivana korist za majku veća od bilo kog mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Ne postoji dovoljno podataka o izlučivanju vilanterol-trifenetata ili flutikazonfuroata/metabolita u majčino mleko. Međutim, u majčinom mleku otkriveno je prisustvo drugih kortikosteroida i beta₂-adrenegričkih agonista u humanom mleku (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad.

Odluku o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Relvar Ellipta mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o uticaju primene vilanterola ili flutikazonfuroata na fertilitet kod ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu dokazala uticaj vilanterol-trifenetata ili flutikazonfuroata na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Relvar Ellipta nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Podaci dobijeni iz velikog kliničkog ispitivanja astme i HOBP, korišćeni su u cilju određivanja učestalosti pojave neželjenih dejstava udruženih sa primenom kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat. U kliničkom razvojnom programu u cilju objedinjene procene neželjenih dejstava bilo je uključeno ukupno 7034 ispitanika sa astmom, dok je u kliničkom razvojnom programu u cilju objedinjene procene neželjenih dejstava pacijenata sa HOBP bilo uključeno ukupno 6237 ispitanika.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva udružena s primenom vilanterola i flutikazonfuroata bila su glavobolja i nazofaringitis. Sa izuzetkom pneumonije i fraktura, bezbednosni profil kod pacijenata sa astmom i HOBP je bio sličan. U toku kliničkih ispitivanja, pneumonije i frakture su češće uočavane kod pacijenata sa HOBP.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva, navedena su u tekstu u nastavku, prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti pojave neželjenih dejstava su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti simptoma.

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Pneumonija*	Često
	Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta	
	Bronhitis	
	Grip	
	Kandidijaza usne duplje i ždrela	
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaksu, angioedem, osip i urtikariju	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija	Povremeno
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često
	Tremor	Retko
Poremećaji oka	Zamućen vid (videti odeljak 4.4)	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Ekstrasistole	Povremeno
	Palpitacije	Retko
	Tahikardija	Retko

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nazofaringitis	Veoma često
	Paradokсни bronhospazam	Retko
	Bol u usnoj duplji i ždreću	Često
	Sinuzitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Kašalj Disfonija	
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Često
	Bol u leđima	
	Frakture**	
	Spazam mišića	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Često

*, ** Videti u nastavku odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija”

Opis odabranih neželjenih reakcija

*Pneumonija (videti odeljak 4.4)

U objedinjenoj analizi dva replikaciona jednogodišnja ispitivanja kod pacijenata sa umerenom do teškom HOBP (srednja vrednost FEV₁ nakon primene bronhodilatatora prilikom odabira pacijenata iznosila je 45% od predviđene vrednosti uz standardnu devijaciju (SD) od 13%) koji su u prethodnih godinu dana imali egzacerbaciju bolesti (n=3255), broj prijavljenih neželjenih dejstava – pneumonije na 1000 pacijent/godina iznosio je 97,9 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/184 mikrograma, 85,7 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/92 mikrograma i 42,3 u grupi koja je primala samo vilanterol u dozi 22 mikrograma. Broj prijavljenih neželjenih dejstava – težak oblik pneumonije na 1000 pacijent/godina iznosio je 33,6 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/184 mikrograma, 35,5 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/92 mikrograma i 7,6 u grupi koja je primala samo vilanterol u dozi 22 mikrograma, dok je broj prijavljenih neželjenih dejstava – ozbiljan oblik pneumonije na 1000 pacijent/godina iznosio je 35,1 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi

od 22 mikrograma/184 mikrograma, 42,9 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/92 mikrograma i 12,1 u grupi koja je primala samo vilanterol u dozi 22 mikrograma. Na kraju, kada se uzme u obzir ukupna izloženost leku, broj pneumonija sa smrtnim ishodom bio je 8,8 prilikom primene kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/184 mikrograma u odnosu na 1,5 prilikom primene kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/92 mikrograma i 0 prilikom primene samo vilanterola u dozi 22 mikrograma.

U okviru placebo kontrolisanog ispitivanja (SUMMIT) kod pacijenata sa umerenom HOBP (srednja vrednost FEV₁ nakon primene bronhodilatatora prilikom odabira pacijenata iznosila je 60% od predviđene vrednosti uz standardnu devijaciju (SD) od 6%) koji u anamnezi imaju kardiovaskularna oboljenja ili povećani rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja, incidenca pneumonije u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat, samo flutikazonfuroat, samo vilanterol i grupi u kojoj je primenjen placebo bila je: neželjeno dejstvo (6%, 5%, 4%, 5%); ozbiljno neželjeno dejstvo (3%, 4%, 3%, 3%); smrtni slučajevi u toku terapije za koje je utvrđeno da su uzrokovani pneumonijom (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%). Stopa događaja prilagođena izloženosti (na 1000 godina terapije) iznosila je: neželjeno dejstvo (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); ozbiljno neželjeno dejstvo (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); smrtni slučajevi u toku terapije za koje je utvrđeno da su uzrokovani pneumonijom (1,8; 1,5; 0,9; 1,4) istim redosledom.

U objedinjenoj analizi 11 ispitivanja kod ispitanika sa astmom (7034 ispitanika), incidenca pneumonije na 1000 pacijent/godina iznosila je 18,4 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/184 mikrograma u odnosu na 9,6 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22 mikrograma/92 mikrograma i 8,0 u grupi koja je primala placebo.

**Frakture

U dva ponovljena jednogodišnja ispitivanja kod ukupno 3255 ispitanika sa HOBP ukupna incidenca pojave frakture kostiju bila je mala u svim grupama u kojima je primenjena terapija, sa povećanom incidencom (2%) u svim grupama u kojima je primenjen lek Relvar Ellipta u odnosu na grupe u kojima je primenjeno 22 mikrograma vilanterola (<1%). Iako je incidenca pojave fraktura veća u grupama kojima je primenjen lek Relvar Ellipta u odnosu na grupe kojima je primenjeno 22 mikrograma vilanterola, frakture koje su po pravilu udružene sa primenom kortikosteroida (npr. kompresija kičmenih pršljenova/frakture grudnih i lumbalnih kičmenih pršljenova, fraktura kuka i acetabuluma) zabeležene su kod manje od 1% ispitanika koji su primenjivali lek Relvar Ellipta i vilanterol.

U okviru SUMMIT ispitivanja, incidenca pojave svih fraktura u grupi koja je primenjivala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat, samo vilanterol ili samo flutikazonfuroat, i grupi kojoj je primenjen placebo iznosila je 2% u svim grupama, dok je incidenca pojave za frakture koje se obično povezuju sa upotrebom inhalacionih kortikosteroida iznosila manje od 1% u svim grupama. Stopa događaja prilagođena izloženosti (na 1000 godina terapije) za sve frakture iznosila je: 13,6; 12,8; 13,2; 11,5, respektivno, dok je za frakture koje se povezuju sa upotrebom inhalacionih kortikosteroida iznosila: 3,4; 3,9; 2,4; 2,1, istim redosledom.

U objedinjenoj analizi 11 ispitivanja kod ispitanika sa astmom (7034 ispitanika), incidenca pojave fraktura bila je manja od 1%, i obično udružena sa traumom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Predoziranje vilanterolom/flutikazonfuroatom može dovesti do pojave znakova i simptoma usled dejstva pojedinačnih supstanci, uključujući i one zabeležene prilikom predoziranja drugim beta₂-adrenegričkim agonistima i koji su u skladu sa poznatim dejstvima inhalacionih kortikosteroida (videti odeljak 4.4).

Terapija predoziranja

Ne postoji specifična terapija predoziranja vilanterolom/flutikazonfuroatom. Ukoliko dođe do predoziranja potrebno je primeniti suportivnu terapiju uz odgovarajuće praćenje pacijenta.

Primenu kardioselektivnih beta blokatora treba razmotriti samo kod klinički značajnih, teških oblika predoziranja vilanterolom kod kojih primena suportivnih mera nije dovela do poboljšanja. Kardioselektivne beta blokatore treba primeniti uz oprez kod pacijenata sa bronhospazmom u anamnezi.

Dalje zbrinjavanje treba da bude u skladu sa kliničkom indikacijom ili u skladu sa preporukama nacionalnog centra za trovanja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici u kombinaciji sa kortikosteroidima ili drugim lekovima, isključujući antiholinergike

ATC kod: R03AK10

Mehanizam dejstva:

Vilanterol i flutikazonfuroat predstavljaju dve grupe lekova (sintetski kortikosteroid i selektivni, dugodelujući agonist beta₂-receptora).

Farmakodinamska dejstva

Vilanterol-trifenat

Vilanterol-trifenat je selektivni, dugodelujući, beta₂-adrenegrički agonist (engl. *Long-acting, beta₂-adrenergic agonist, LABA*).

Farmakološka dejstva aktivnih supstanci iz grupe beta₂-adrenegričkih agonista, uključujući vilanterol-trifenat, mogu se makar delimično pripisati stimulaciji intracelularne adenilat ciklaze, enzima koji katalizuje konverziju adenozin trifosfata (ATP) u ciklični 3',5'-adenozin monofosfat (ciklični AMP). Povećane vrednosti cikličnog AMP uzrokuju relaksaciju glatkih mišića bronhija i inhibiraju oslobađanje medijatora rane preosetljivosti iz ćelija, posebno iz mastocita.

Između kortikosteroida i LABA dolazi i do molekularnih interakcija, pri čemu steroidi aktiviraju gene za ekspresiju beta₂ receptora, dovodeći do povećanja broja receptora i njihove osetljivosti, dok LABA priprema glukokortikoidni receptor za aktivaciju zavisnu od steroida i pospešuju translokaciju u jedro ćelije. Navedena sinergistička dejstva reflektuju se povećanom antiinflamatornom aktivnošću, što je pokazano *in vitro* i *in vivo* u različitim tipovima inflamatornih ćelija koje su značajne za patofiziologiju i astme i HOBP. U mononuklearnim ćelijama periferne krvi kod pacijenata sa HOBP, primećeno je jače antiinflamatorno dejstvo primenom kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat u odnosu na primenu samo flutikazonfuroata pri koncentracijama koje se postižu primenom kliničkih doza. Pojačano antiinflamatorno dejstvo LABA

komponente je bilo slično onom koje je postignuto upotrebom drugih kombinacija LABA/inhalacioni kortikosteroid.

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat je sintetski trifluorirani kortikosteroid sa snažnim antiinflamatornim dejstvom. Precizan mehanizam dejstva kojim flutikazonfuroat deluje na simptome astme i HOBP nije poznat. Pokazano je da kortikosteroidi imaju širok spektar dejstva na više vrsta ćelija (npr. eozinofile, makrofage, limfocite) i medijatore (npr. citokine i hemokine koji su uključeni u proces inflamacije).

Klinička efikasnost i bezbednost

Astma

U tri randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja faze III (HZA106827, HZA106829 i HZA106837) sa različitom dužinom trajanja, procenjena je bezbednost i efikasnost kombinacije vilanterol/flutikazonfuroata kod odraslih pacijenata i adolescenata sa perzistentnom astmom. Svi ispitanici su primenjivali inhalacioni kortikosteroid sa ili bez primene LABA u periodu od najmanje 12 nedelja pre prve posete lekaru. U HZA106837 ispitivanju svi pacijenti su imali najmanje jednu egzacerbaciju unutar perioda od godinu dana pre prve posete lekaru, koja je zahtevala primenu terapije oralnim kortikosteroidima. HZA106827 ispitivanje je trajalo 12 nedelja i njime je procenjena efikasnost primene kombinacije vilanterol/flutikazonfuroata u dozi od 22/92 mikrograma [n=201] i flutikazonfuroata (FF) u dozi od 92 mikrograma [n=205] u odnosu na placebo [n=203]; svi su primenjivani jednom dnevno. HZA106829 ispitivanje je trajalo 24 nedelje i njime je procenjena efikasnost primene kombinacije vilanterol/flutikazonfuroata u dozi od 22/184 mikrograma [n=197] i FF u dozi od 184 mikrograma [n=194], primenjenih jednom dnevno u odnosu na primenu flutikazonpropionata (FP) u dozi od 500 mikrograma dva puta dnevno [n=195].

U HZA106827/HZA106829 ispitivanjima koprimarni parametri praćenja efikasnosti bili su promena najniže vrednosti (pre primene bronhodilatatora i pre primene doze) FEV₁ pri kliničkoj poseti na kraju perioda primene terapije u odnosu na početne vrednosti kod svih ispitanika i ponderisana srednja vrednost FEV₁, merenog serijski u periodu od 0-24 časa nakon primene doze, izračunata u podgrupi ispitanika na kraju perioda primene terapije. Promena u odnosu na početne vrednosti FEV₁ izražena u procentima 24-časovnih perioda bez primene terapije za brzo olakšanje simptoma tokom lečenja bila je sekundarni parametar praćenja sa statističkom snagom. Rezultati primarnih i ključnih sekundarnih parametara praćenja ovih ispitivanja opisani su u tabeli 1.

Tabela 1 – Rezultati primarnih i ključnih sekundarnih parametara praćenja u HZA106827 i HZA106829 ispitivanjima

Br. ispitivanja:	HZA106829		HZA106827	
Terapijska doza VI/FF* (mikrogrami)	VI/FF 22/184 jednom dnevno u odnosu na FF 184 jednom dnevno	VI/FF 22/184 jednom dnevno u odnosu na FF 500 dva puta dnevno	VI/FF 22/92 jednom dnevno u odnosu na FF 92 jednom dnevno	VI/FF 22/92 jednom dnevno u odnosu na placebo jednom dnevno
Promena najniže vrednosti FEV₁ u odnosu na početne vrednosti, zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. Last Observation Carried Forward, LOCF)				
Terapijska razlika P vrednost (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)
Ponderisana srednja vrednost FEV₁ merenog serijski u periodu od 0-24 časa nakon primene doze				
Terapijska razlika P vrednost (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)
Promena u odnosu na početne vrednosti izražena u procentima 24-časovnih perioda bez primene terapije za brzo olakšanje simptoma				
Terapijska razlika	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%

P vrednost (95% CI)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
Promena u odnosu na početne vrednosti izražene u procentima 24-časovnih perioda bez pojave simptoma				
Terapijska razlika P vrednost (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)
Promena u odnosu na početne vrednosti u prepodnevnom maksimalnom ekspirijumskom protoku				
Terapijska razlika P vrednost (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)
Promena u odnosu na početne vrednosti u poslepodnevnom maksimalnom ekspirijumskom protoku				
Terapijska razlika P vrednost (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)

*VI/FF - vilanterol/flutikazonfuroat

U HZA106837 ispitivanju trajanje terapije je variralo (od najmanje 24 nedelje do najviše 76 nedelja, s tim da je većina ispitanika uzimala terapiju najmanje 52 nedelje). U HZA106837 ispitivanju, pacijenti su randomizovani da primaju jednom dnevno ili kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroata u dozi od 22/92 mikrograma [n=1009] ili FF u dozi od 92 mikrograma [n=1010]. Primarni parametar praćenja HZA106837 ispitivanja bio je vreme do prve pojave teške egzacerbacije astme. Teška egzacerbacija astme definisana je kao pogoršanje astme koje zahteva primenu sistemskih kortikosteroida tokom najmanje 3 dana ili hospitalizaciju pacijenta ili posetu službi hitne medicinske pomoći usled astme koja zahteva primenu sistemskih kortikosteroida. Prilagođena srednja vrednost promene najniže vrednosti FEV₁ u odnosu na početnu vrednost takođe je procenjena kao sekundarni parametar praćenja.

U HZA106837 ispitivanju rizik za pojavu teške egzacerbacije astme kod pacijenata koji su primali kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma je bio smanjen za 20% u odnosu na primenu samo FF u dozi od 92 mikrograma (odnos rizika 0,795, p=0,036 95% CI 0,642; 0,985). Stopa pojave teške egzacerbacije astme po pacijentu po godini iznosila je 0,19 u grupi koja je primala FF u dozi od 92 mikrograma (približno 1 na svakih 5 godina) i 0,14 u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma (približno 1 na svakih 7 godina). Odnos stope pojave egzacerbacije za kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma u odnosu na FF u dozi od 92 mikrograma iznosio je 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Navedeno predstavlja smanjenje od 25% u stopi pojave teške egzacerbacije astme kod ispitanika koji su primali kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma u odnosu na pacijente koji su primali FF u dozi od 92 mikrograma (p=0,014). 24-časovno bronhodilatatorno dejstvo kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat održano je unutar jednogodišnjeg perioda primene terapije bez znakova smanjenja efikasnosti (bez pojave tahifilakse). Kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma dosledno je demonstrirala poboljšanje od 83 mL do 95 mL u najnižoj vrednosti FEV₁ u 12., 36. i 52. nedelji i u trenutku postizanja parametara praćenja u poređenju sa FF u dozi od 92 mikrograma (p<0,001 95% CI 52, 126 mL u trenutku postizanja parametara praćenja). U grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma, 44% pacijenata je bilo dobro kontrolisano (ACQ7≤0,75) na kraju primene terapije u poređenju sa 36% ispitanika u grupi koja je primala FF u dozi od 92 mikrograma (p<0,001 95% CI 1,23; 1,82).

Ispitivanja u odnosu na primenu kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat

U 24-nedeljnom ispitivanju (HZA113091) sprovedenom kod odraslih pacijenata i adolescenata sa nekontrolisanom perzistentnom astmom, i kombinacija vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma primenjena jednom dnevno uveče i kombinacija salmeterol/FP u dozi od 50/250 mikrograma primenjena dva puta dnevno, dovele su do poboljšanja plućne funkcije u odnosu na početnu vrednost. Prilagođena srednja terapijska povećanja ponderisane srednje vrednosti FEV₁ tokom perioda od 0-24 časa od 341 mL (vilanterol/flutikazonfuroat) i 377 mL (salmeterol/FP) u odnosu na početne vrednosti pokazala su ukupno poboljšanje plućne funkcije tokom 24 časa za obe terapije. Prilagođena srednja vrednost terapijske razlike od

37 mL između grupa nije bila statistički značajna ($p=0,162$). Što se tiče najnižeg FEV₁, ispitanici u grupi koja je primala kombinaciju vilanterol/futikazonfuroat ostvarili su srednju promenu od 281 mL (procenjeno metodom najmanjih kvadrata) u odnosu na početne vrednosti, dok su ispitanici u grupi koja je primala kombinaciju salmeterol/FP ostvarili promenu od 300 mL; (razlika u prilagođenoj srednjoj vrednosti od 19 mL (95% CI: -0,073; 0,034) nije bila statistički značajna ($p=0,485$)).

Randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje sa paralelnim grupama u trajanju od 24 nedelje (201378) sprovedeno je kako bi se demonstrirala neinferiornost (koristeći granicu od -100 mL za najnižu vrednost FEV₁) kombinacije vilanterol/futikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma jednom dnevno u odnosu na kombinaciju salmeterol/FP primenjen u dozi od 50/250 mikrograma dva puta dnevno kod odraslih i adolescenata kod kojih je postignuta dobra kontrola astme nakon primene kombinacije salmeterol/FP u dozi od 50/250 mikrograma dva puta dnevno u otvorenoj fazi u trajanju od 4 nedelje ($n=1504$). Ispitanici randomizovani na kombinaciju vilanterol/futikazonfuroat primenjenu jednom dnevno održali su plućnu funkciju koja je uporediva sa plućnom funkcijom ispitanika koji su randomizovani na primenu kombinacije salmeterol/FP primenjenu dva puta dnevno [razlika u najnižoj vrednosti FEV₁ od +19 mL (95% CI: -11, 49)].

Nisu sprovedena komparativna ispitivanja sa kombinacijom salmeterol/FP ili drugim kombinacijama LABA/ inhalacioni kortikosteroid kojima bi se na odgovarajući način uporedili uticaji na egzacerbaciju astme.

Monoterapija flutikazonfuroatom

Randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje (FFA112059), u trajanju od 24 nedelje, procenjivalo je bezbednost i efikasnost primene FF u dozi od 92 mikrograma, primenjenog jednom dnevno [$n=114$] i FP u dozi od 250 mikrograma, primenjenog dva puta dnevno [$n=114$] u odnosu na placebo [$n=115$] kod odraslih pacijenata i adolescenata sa perzistentnom astmom. Svi ispitanici su prethodno morali da primaju stabilnu dozu inhalacionog kortikosteroida u trajanju od najmanje 4 nedelje pre prve posete lekaru (*screening* poseta), dok primena LABA nije bila dozvoljena unutar perioda od 4 nedelje pre prve posete lekaru. Primarni parametar praćenja efikasnosti je bila promena najniže vrednosti (pre primene bronhodilatatora i pre primene doze) FEV₁ pri kliničkoj poseti na kraju perioda primene terapije u odnosu na početne vrednosti. Promena u procentima 24-časovnih perioda bez primene terapije za brzo olakšanje simptoma tokom 24-nedeljnog perioda lečenja u odnosu na početne vrednosti bila je sekundarni parametar praćenja sa statističkom snagom. Nakon 24 nedelje, primena FF povećala je najnižu vrednosti FEV₁ za 146 mL (95% CI 36,257 mL, $p=0,009$), a primena FP za 145 mL (95% CI 33,257 mL, $p=0,011$) u poređenju sa placebo. Primenom FF povećan je procenat 24-časovnog perioda bez primene terapije za brzo olakšanje simptoma 14,8% (95% CI 6,9; 22,7, $p<0,001$), a primenom FP za 17,9% (95% CI 10,0; 25,7, $p<0,001$) u odnosu na placebo.

Ispitivanje sa izlaganjem alergenima

Bronhoprotektivno dejstvo kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma na rani i kasni astmatični odgovor na inhalirani alergen procenjivan je u placebo kontrolisanom četvostruko ukrštenom ispitivanju ponovljenih doza (HZA113126) kod pacijenata sa blagom astmom. Pacijenti su randomizovani da primaju kombinaciju vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma, vilanterol u dozi od 22 mikrograma, FF u dozi od 92 mikrograma ili placebo jednom dnevno, tokom 21 dana, nakon čega su, sat vremena nakon primene poslednje doze leka, bili izloženi alergenu. Alergeni su bili kućne grinje, ljuspice mačje kože ili polen breze; odabir alergena je bio zasnovan na individualnim rezultatima *screening* testova. Serijska merenja vrednosti FEV₁ poređena su sa vrednostima FEV₁ pre izlaganja alergenu izmerenim nakon inhalacije fiziološkog rastvora (početna vrednost). Sveukupno, najbolja dejstva na rani astmatični odgovor uočeni su nakon primene kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma u poređenju sa primenom samo vilanterola u dozi od 22 mikrograma ili sa primenom samo FF u dozi od 92 mikrograma. Kombinacija vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma, kao i FF u dozi od 92 mikrograma su praktično uklonili kasni astmatični odgovor u poređenju sa primenom samo vilanterola. Kombinacija vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/92 mikrograma obezbeđuje značajno veću zaštitu od bronhijalne hiperreaktivnosti izazvane alergenom u poređenu sa primenom monoterapija vilanterola i FF, što je procenjeno 22. dana provokacijskim metaholinskim testom.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove (EMA) je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja primene leka Relvar Ellipta u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa astmom (za informacije o pedijatrijskoj primeni videti odeljak 4.2.).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost flutikazonfuroata i vilanterola nakon inhalacione primene u obliku kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat iznosila je u proseku 27,3% za vilanterol i 15,2% za flutikazonfuroat. Oralna bioraspoloživost i vilanterola i flutikazonfuroata bila je niska, u proseku <2% za vilanterol i 1,26% za flutikazonfuroat. S obzirom na to da je navedena niska oralna bioraspoloživost, sistemska izloženost vilanterolu i flutikazonfuroatu nakon inhalacione primene je prvenstveno posledica resorpcije inhaliranog dela doze koja se isporučuje u pluća.

Distribucija

Nakon intravenske primene i vilanterol i flutikazonfuroat se obilno raspodeljuju sa prosečnim volumenom distribucije u stanju ravnoteže od 165 L za vilanterol, odnosno 661 L za flutikazonfuroat.

I vilanterol i flutikazonfuroat se u maloj meri vezuju za crvena krvna zrnca. Stepenn vezivanja i vilanterola i flutikazonfuroata za proteine humane plazme, u *in vitro* uslovima, je visok, u proseku 93,9% za vilanterol, odnosno >99,6% za flutikazonfuroat. Nije zabeleženo smanjenje obima vezivanja za proteine plazme u *in vitro* uslovima kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Vilanterol i flutikazonfuroat su supstrati P-glikoproteina (P-gp), međutim, ne smatra se verovatnim da bi istovremena primena kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat sa P-gp inhibitorima mogla izmeniti sistemska izloženost vilanterolu ili flutikazonfuroatu, s obzirom na to da se oba molekula dobro resorbuju.

Biotransformacija

Na osnovu *in vitro* podataka, glavni metabolički putevi i vilanterola i flutikazonfuroata kod ljudi su uglavnom posredovani CYP 3A4 enzimom.

Vilanterol se prvenstveno metaboliše putem O-dealkilacije na niz metabolita sa značajno umanjnim β_1 i β_2 -agonističkim dejstvom. Flutikazonfuroat se prvenstveno metaboliše putem hidrolize S-fluorometil karbotioat grupe na metabolite sa značajno umanjnim kortikosteroidnim dejstvom.

Eliminacija

U ispitivanju kod ljudi u kojem je oralnim putem primenjen radioaktivno obeleženi lek, vilanterol je, nakon oralne primene, eliminisan uglavnom metabolizmom, nakon čega su metaboliti izlučeni putem urina i fecesa, pa je tako približno 70% radioaktivne doze izlučeno urinom i približno 30% fecesom. Prividno poluvreme eliminacije vilanterola u plazmi, nakon jedne inhalacione primene kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat, iznosilo je, u proseku, 2,5 sata. Efektivno poluvreme akumulacije vilanterola, određeno nakon inhalacione primene ponovljenih doza od 25 mikrograma vilanterola iznosi 16,0 sati kod ispitanika sa astmom, i 21,3 sata kod ispitanika sa HOBP.

Nakon oralne primene, flutikazonfuroat se kod ljudi eliminiše uglavnom metabolizmom, a metaboliti se izlučuju gotovo isključivo putem fecesa, dok se <1% pronađene radioaktivne doze izlučilo putem urina.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje preporuke za prilagođavanje doze kod adolescenata (uzrasta 12 godina ili starije).

Nije ispitivana farmakokinetika kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat kod pacijenata mlađih od 12 godina. Bezbednost i efikasnost primene kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat kod dece mlađe od 12 godina još uvek nisu ustanovljene.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti (> 65 godina)

Uticaj životnog doba na farmakokinetiku vilanterola i flutikazonfuroata određivani su ispitivanjem faze III kod ispitanika sa HOBP ili astmom. Nije dokazan uticaj životne dobi (12-84) na farmakokinetiku vilanterola i flutikazonfuroata kod ispitanika sa astmom.

Ne postoje preporuke za prilagođavanje doze kod ispitanika sa astmom, kao i kod ispitanika sa HOBP.

Oštećenje funkcije bubrega

Kliničko farmakološko ispitivanje kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat pokazalo je da teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) ne dovodi do značajno veće izloženosti vilanterolu ili flutikazonfuroatu ili do izraženijih sistemskih dejstava kortikosteroida ili beta₂-agonista u odnosu na zdrave ispitanike.

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega.

Dejstva hemodijalize nisu ispitivana.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primene ponovljenih doza kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat tokom 7 dana, došlo je do povećanja sistemske izloženosti flutikazonfuroatu (do tri puta, mereno u odnosu na $PIK_{(0-24)}$) kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh*, A, B ili C klase) u odnosu na zdrave ispitanike. Povećanje sistemske izloženosti flutikazonfuroatu kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* B klase; kombinacija vilanterol/flutikazonfuroat u dozi od 22/184 mikrograma) bilo je povezano sa prosečnim smanjenjem koncentracije kortizola u serumu od 34% u odnosu na zdrave ispitanike. Sistemska izloženost flutikazonfuroatu normalizovana prema dozi bila je slična kod ispitanika sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh*, B ili C klase).

Nakon primene ponovljenih doza kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat tokom 7 dana, nije bilo značajnog povećanja sistemske izloženosti vilanterolu (vrednosti C_{max} i PIK) kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh*, A, B ili C klase).

Nije zabeležen klinički značajan uticaj kombinacije vilanterol/flutikazonfuroat na beta-adrenergička sistemska dejstva (srčani ritam ili koncentraciju kalijuma u serumu) kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (vilanterol, 22 mikrograma) ili kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vilanterol, 12,5 mikrograma) u odnosu na zdrave ispitanike.

Ostale posebne populacije pacijenata

Kod ispitanika sa astmom, procenjene vrednosti $PIK_{(0-24)}$ flutikazonfuroata kod ispitanika sa područja istočne Azije, Japana i jugoistočne Azije (12-13% ispitanika) bile su u proseku od 33% do 53% veće u poređenju sa ispitanicima ostalih rasa. Međutim, nema dokaza da je veća sistemska izloženost u navedenoj populaciji povezana sa većim uticajem na izlučivanje kortizola putem urina tokom 24 časa. U proseku, predviđa se da je vrednost C_{max} vilanterola 220% do 287% veća kod ispitanika azijskog porekla u odnosu na ispitanike ostalih rasa, dok im je vrednost $PIK_{(0-24)}$ uporediv. Međutim, nema dokaza da je navedena povećana vrednost C_{max} rezultirala klinički značajnim uticajima na srčani ritam.

Pol, telesna masa i indeks telesne mase

Na osnovu podataka iz faze III populacione farmakokinetičke analize sprovedene kod 1213 ispitanika sa astmom (712 ženskog pola), nema dokaza da pol, telesna masa ili indeks telesne mase (eng. *body mass index*, BMI) utiču na farmakokinetiku flutikazonpropionata.

Na osnovu podataka iz populacione farmakokinetičke analize sprovedene kod 856 ispitanika sa astmom (500 ženskog pola) nema dokaza da pol, telesna masa ili BMI utiču na farmakokinetiku vilanterola.

Nije potrebno prilagođavati dozu na osnovu pola, telesne mase ili BMI.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Farmakološka i toksikološka dejstva uočena prilikom primene vilanterola ili flutikazonfuroata u prekliničkim ispitivanjima bila su ona koja se tipično povezuju ili sa glukokortikoidima ili sa beta₂-agonistima. Primena vilanterola u kombinaciji sa flutikazonfuroatom nije dovela do pojave novih značajnih toksičnih efekata.

Genotoksičnost i karcinogenost

Vilanterol-trifenat

U ispitivanjima genske toksičnosti, vilanterol (u obliku alfa-fenilcinamata) i trifenilsirćetna kiselina nisu imali genotoksično dejstvo, ukazujući na to da vilanterol (u obliku trifenatata) ne predstavlja genotoksični rizik za ljude.

U skladu sa rezultatima za ostale beta₂-agoniste, ispitivanja inhalacione primene u celom životnom ciklusu, vilanterol-trifenat je izazvao proliferativna dejstva na reproduktivni trakt kod ženki pacova i miševa, i na hipofizu pacova. Nije uočeno povećanje incidence tumora kod pacova ili miševa pri izloženostima koja su 2, odnosno 30 puta veća od onih postignutih pri primeni maksimalne preporučene doze kod ljudi, utvrđene na osnovu vrednosti PIK.

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat nije bio genotoksičan u standardnom skupu ispitivanja, i nije bio karcinogen u ispitivanjima inhalacione primene u celom životnom ciklusu kod pacova ili miševa pri izloženostima sličnim onima prilikom primene maksimalne preporučene doze kod ljudi, utvrđene na osnovu vrednosti PIK.

Reproduktivna toksičnost

Vilanterol-trifenat

Vilanterol-trifenat nije bio teratogen kod pacova. U ispitivanjima inhalacione primene kod kunića, vilanterol-trifenat je izazvao dejstva sličnim onim uočenim prilikom primene drugih beta₂-agonista (rasep nepca, otvoreni kapci, spojeni segmenti grudne kosti i fleksura/malrotacije ekstremiteta). Nakon supkutane primene, nisu uočena dejstva pri izloženostima koje su 84 puta veća od onih postignutih pri primeni maksimalne preporučene doze kod ljudi, utvrđene na osnovu vrednosti PIK.

Ni vilanterol, ni flutikazonfuroat nisu imali neželjena dejstva na fertilitet ili prenatalni i postnatalni razvoj kod pacova.

Flutikazonfuroat

Dejstvo uočena nakon inhalacione primene flutikazonfuroata u kombinaciji sa vilanterolom kod pacova bila su slična onim uočenom prilikom primene flutikazonfuroata, pojedinačno.

Flutikazonfuroat nije bio teratogen kod pacova ili kunića, ali je doveo do usporenog razvoja pacova i prekida graviditeta kod kunića, pri primeni doza toksičnih po majku. Nisu uočena dejstva na razvoj kod pacova pri izloženostima približno tri puta većim od onih postignutih pri primeni maksimalne preporučene doze kod ljudi, utvrđene na osnovu vrednosti PIK.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka (intermedijernog pakovanja): 6 nedelja

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ukoliko se lek čuva u frižideru, potrebno je čuvati inhalator najmanje sat vremena na sobnoj temperaturi pre primene leka.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

Na nalepnici koja se nalazi na inhalatoru u predviđenom prostoru „Upotrebiti do:” upisati datum upotrebe leka nakon otvaranja intermedijernog pakovanja. Odmah nakon otvaranja intermedijernog pakovanja upisati datum upotrebe leka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje su blisteri koji sačinjavaju trake od dve višeslojne aluminijumske folije sa 30 doza leka. Blister trake se nalaze u inhalatoru svetlosive boje sa poklopcem nastavka za usta žute boje i brojačem doza. Inhalator je uređaj sastavljen iz više delova izrađenih od polipropilena, polietilena visoke gustine, polioksimetilena, polibutilen-tereftalata, akrilonitril-butadien-stirena, polikarbonata i nerđajućeg čelika.

Intermedijerno pakovanje

Inhalator se nalazi u intermedijernom pakovanju (kontejner od višeslojne folije) koji sadrži kesicu sa sredstvom za sušenje sa ciljem smanjenja vlage unutar pakovanja. Intermedijerno pakovanje je zatvoreno folijom koja se može odlepiti.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi intermedijerno pakovanje sa jednim inhalatorom (Ellipta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorušćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02036-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.11.2014.
Datum obnove dozvole: 30.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2020.