

1. Име на лекот, јачина и фармацевтската дозирана форма

Relvar Ellipta 184 микрограми/22 микрограми прашок за инхалација, претходно поделен на одмерени дози

2. Квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција и на ексципиентите

Секоја единечна инхалација обезбедува испорачана доза (доза која излегува од продолжетокот за устата) од 184 микрограми fluticasone furoate и 22 микрограми vilanterol (во форма на trifenatate). Тоа одговара на претходно одмерена доза од 200 микрограми fluticasone furoate и 25 микрограми vilanterol (во форма на trifenatate).

Ексципиенти со познато дејство:

Една применета доза содржи приближно 25 mg лактоза (во форма на монохидрат).

За целосна листа на ексципиентите, погледнете во делот 6.1.

3. Фармацевтска дозирана форма

Прашок за инхалирање, поделен на одмерени дози.
(Прашок за инхалирање).

Бел прав, во светло сив инхалер со жолт капак кој го покрива продолжетокот за уста и бројач на дози.

4. Клинички карактеристики

4.1. Терапевтски индикации

Астма

Relvar Ellipta е индициран за редовен третман на астма кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари, каде што е погодно користењето на комбиниран продукт (долго-делувачки бета₂-агонист и инхалаторен кортикостероид) :

- пациенти кои не се адекватно контролирани со инхалаторен кортикостероид и „по потреба“ инхалираат кратко делуваачки бета 2 агонист.
- пациенти кои веќе се адекватно контролирани и со инхалаторен кортикостероид и со долго делуваачки бета₂-агонист.

4.2. Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Астма



Збирен извештај за особините на лекот

Кај пациентите со астма треба да се пропише онаа јачина на лекот Relvar Ellipta, која ја содржи соодветната доза на fluticasone furoate (FF), врз основа на тежината на болеста. Лекарите кои го пропишуваат овој лек мора да знаат дека, кај пациенти со астма дозата на fluticasone furoate (FF) од 100 микрограми, еднаш на ден, е приближно еквивалентна на дозата на fluticasone propionate (FP) од 250 микрограми, двапати на ден, додека дозата на fluticasone furoate (FF) од 200 микрограми еднаш на ден, е приближно еквивалентна на дозата на fluticasone propionate (FP) од 500 микрограми двапати на ден.

Возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари

Почетна доза на од една инхалација Relvar Ellipta од 92/22 микрограми, еднаш на ден, треба да се земе во предвид кај возрасни пациенти и адолесценти на возраст од 12 години и повеќе, на кои им е потребна мала до средна доза на инхалаторен кортикостероид во комбинација со долгоделувачки бета₂-агонист. Доколку пациентите не се добро контролирани со лекот Relvar Ellipta од 92/22 микрограми, дозата може да се зголеми на 184/22 микрограми, со што може дополнително да се подобри контролата на астмата.

Лекарите мора редовно да ги контролираат пациентите, за да може јачината на fluticasone furoate/vilanterol која ја примаат, да остане оптимална и да се менува исклучиво по препорака на лекар. Дозата треба да се титрира на најмалата доза, со која може да се одржува контрола на симптомите.

Relvar Ellipta 184/22 микрограми треба да земе во предвид за возрасни пациенти и адолесценти на возраст од 12 години и повеќе, на кои им е потребна поголема доза на инхалаторен кортикостероид во комбинација со догоделувачки бета₂-агонист.

Пациентите обично чувствуваат подобрување на белодробната функција во рок од 15 минути по инхалацијата на лекот Relvar Ellipta. Меѓутоа, на пациентот мора да му се укаже дека е неопходно редовно, секојдневно земање на терапијата, за да се одржи контролата на симптомите на астма, и дека употребата треба да продолжи дури и кога симптомите не се присутни.

Доколку симптомите се појават во периодот помеѓу две дози, по пат на инхалација треба да се земе кратко-делувачки бета₂-агонист за моментално ублажување на симптомите.

Максималната препорачана доза е Relvar Ellipta 184/22 микрограми, еднаш на ден.

Деца помлади од 12 години

Безбедноста и ефикасноста на Relvar Ellipta во индикација на астма кај деца помлади од 12 години, сè уште не е утврдена. Нема расположливи податоци.



Збирен извештај за особините на лекот

Посебни популации

Постари пациенти (>65 години)

Не е потребно прилагодување на дозата кај оваа популација (погледнете во дел 5.2)

Нарушување на бубрежната функција

Не е потребно прилагодување на дозата кај оваа популација (погледнете во дел 5.2)

Нарушување на хепатална функција

Испитувањата кај пациенти со лесно, умерено и тешко оштетување на функцијата на хепарот, укажале на зголемена системска експозиција на fluticasone furoate (и C_{max} и AUC) (погледнете во дел 5.2).

Потребна е претпазливост при дозирање кај пациенти со оштетување на функцијата на хепарот, кои би можеле да бидат изложени на зголемен ризик од системски несакани реакции поврзани со кортикостероиди.

Максимална доза кај пациенти со умерено или тешко оштетување на функцијата на хепарот е 92/22 микрограми (погледнете во дел 4.4)

Начин на употреба

Relvar Ellipta е наменет исклучиво за инхалација.

Треба да се зема секој ден, во исто време.

Конечната одлука за тоа дали пациентот ќе го зема лекот наутро или навечер, ја има докторот.

Доколку пациентот заборави да земе доза, следната доза треба да ја земе во вообичаеното време, следниот ден.

Доколку инхалерот се чува во фрижидер, треба да се причека најмалку еден час пред примената, за да се загрее до собна температура.

Кога инхалерот се користи по прв пат, не треба да се проверува дали работи исправно, ниту треба да се подготвува посебно за употреба. Треба да се следи упатството, кое ја опишува употребата на инхалерот, чекор по чекор.

Инхалерот Ellipta е спакуван во сад, во кој се наоѓа вреќичка со десикант, кој служи за намалување на количеството на влага. По отворањето на садот вреќичката треба да се фрли, и не смее да се отвора, јаде или вдишува.

Садот не треба да се отвора сè додека пациентот не биде подготвен за инхалирање на доза на лекот.

Кога инхалерот ќе се извади од садот, се наоѓа во "затворена" положба. Кога ќе се отвори лекот, на етикетата на инхалерот, на означеното место, треба да се запише датумот до кога лекот може да се користи. Датумот до кога може да се користи ("Употребливо до") е 6 недели



од отворање на садот. По тој датум инхалерот повеќе не треба да се користи. Садот може да се фрли по првото отворање (земањето на инхалерот).

По инхалацијата пациентите треба да ја исплакнат устата со вода, без да ја голтаат.

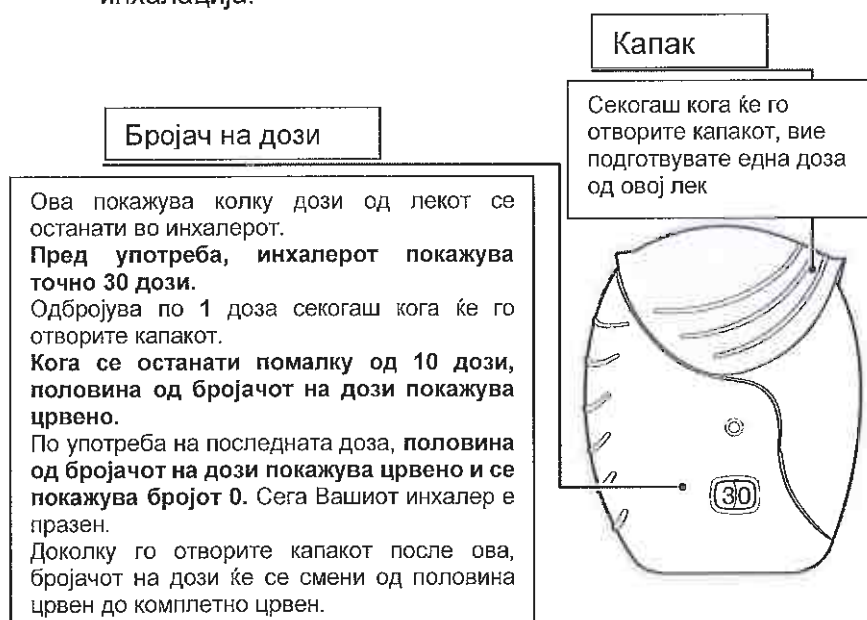
Упатството за употреба каде чекор по чекор се опишува употребата на Ellipta инхалерот со 30 дози (за 30-дневна употреба), е прикажано во продолжение, и истото се однесува и на Ellipta инхалерот со 14 дози (за 14-дневна употреба).

Упатство за употреба

10. Пред примената прочитајте го овој текст

Доколку капакот од инхалерот се отвори и затвори без лекот да се инхалира, дозата ќе се изгуби. Изгубената доза ќе остане безбедно затворена во инхалерот, меѓутоа повеќе нема да биде достапна за инхалација.

Не е возможно случајно да се земе поголема количина од лекот или дупла доза во една инхалација.



11. Како да се подготви дозата

Отворете го капакот кога ќе бидете подготвени да ја земете дозата. **Не го протресувајте инхалерот.**

Повлечете го капакот надолу додека да слушнете „клик“.

Лекот сега е подготвен за инхалирање. Бројот на бројачот на дози ќе се намали за 1 во знак на потврда.

Доколку бројачот на дози не се намали за 1 кога ќе слушнете „клик“, инхалерот нема да го ослободи лекот. Вратете го кај фармацевтот и побарајте совет.





12. Како да се инхалра лекот

Држете го инхалерот подалеку од устата и издишете колку што можете повеќе, сè додека се чувствувате удобно.

Не издишувајте во инхалерот.

Ставете ги усните на продолжетокот за уста, и цврсто опфатете го со усните.

Не го блокирајте отворот за воздух со прстите.

Вдишете еднаш долго, непрекинато и длабоко. Задржете го воздухот колку што можете повеќе (најмалку 3-4 секунди),

- Извадете го инхалерот од устата.
- Полека и нежно издишете.



Можеби нема да можете да го вкусите, ниту да го почувствувате лекот, дури и кога инхалерот го користите на правилен начин.

Ако сакате да го исчистите продолжетокот за уста, направете го тоа со сува пампена, пред затворање на капакот.

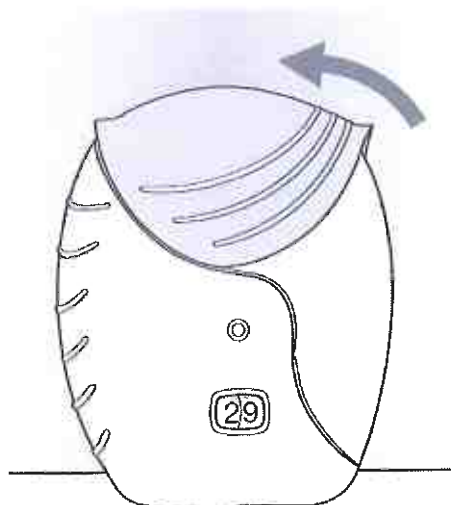


13. Затворете го инхалерот и исплакнете ја устата

Повлечете го капакот нагоре, колку што оди, за да се покрие продолжетокот за уста.

Исплакнете ја устата со вода по користење на инхалерот, без голтање.

На овој начин ќе ја намалите веројатноста за појава на несакани ефекти, како болка во устата или грлото.



13.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната состојка или на некоја од помошните состојки наброени во делот 6.1.

4.4. Посебни мерки на претпазливост

Влошување на болеста

Fluticasone furoate/vilanterol не смее да се користи за лечење на акутните симптоми на астма, за што се потребни краткоделувачки бронходилататори. Зголемено користење на краткоделувачки бронходилататори за убалажување на симптомите, укажува на влошување на контролата на болеста, и пациентите треба да се упатат на лекар.

Пациентите не смеат да ја прекинуваат терапијата со fluticasone furoate/vilanterol при астма без надзор на лекар, бидејќи симптомите може да се вратат по прекин на третманот.

За време на третманот со fluticasone furoate/vilanterol, може да се појават несакани настани поврзани со астмата, како и егзацербации. Пациентите треба да бидат советувани да го продолжат лекувањето, но и да побараат совет од лекар доколку симптомите на астмата



Збирен извештај за особините на лекот

останат неконтролирани, или се влошуваат по почетокот на терапијата со лекот Relvar Ellipta.

Пародоксален бронхоспазам

Може да се појави пародоксален бронхоспазам со зголемен свиреж во гради при дишењето, непосредно по земањето на лекот. Состојбата треба веднаш да се лекува со краткоделувачки инхалаторен бронходилататор. Терапијата со Relvar Ellipta треба веднаш да се прекине, да се прегледа пациентот и да се вклучи нова терапија.

Кардиоваскуларно дејство

Симпатомиметиците, вклучувајќи го и Relvar Ellipta, може да предизвикаат кардиоваскуларни реакции, како што се срцеви аритмии, на пр. суправентрикуларна тахикардија и екстрасистоли. Плацебо-контролираните клинички испитувања, вршени кај пациенти со умерена ХОББ и со историја на, или со зголемен ризик од кардиоваскуларни заболувања, не укажале на зголемен ризик од кардиоваскуларни несакани реакции кај пациентите кои примале fluticasone furoate/vilanterol, во споредба со плацебо (погледнете во делот 5.1). Сепак, fluticasone furoate/vilanterol треба да се применува со внимателност кај пациенти со тешка кардиоваскуларна болест, абнормалности на срцевиот ритам, тиреотоксикоза, некорегирана хипокалемија, или кај пациенти предиспонирани за ниско ниво на серумски калиум.

Пациенти со оштетување на функцијата на црниот дроб

Кај пациентите со умерено до тешко хепатално оштетување треба да им се пропише доза од 92/22 микрограми и треба да се надгледуваат заради можни системски несакани реакции од кортикостероидите (погледнете во дел 5.2).

Системски реакции на кортикостероидите

Сите инхалаторни кортикостероиди може да предизвикаат системски ефекти, особено ако долготрајно се применуваат во големи дози. Веројатноста за појава на системски ефекти е многу помала отколку при примена на орални кортикостероиди. Можните системски реакции вклучуваат Кушингов синдром, Кушингоидни карактеристики, супресија на надбубрежната жлезда, намалување на минералната густина на коските, ретардација на растот кај деца и адолесценти, катаракта и глауком, и поретко низа на психолошки појави или промени во однесувањето, вклучувајќи психомоторна хиперактивност, нарушен сон, анксиозност, депресија или агресивност (посебно кај деца).

Fluticasone furoate/vilanterol треба со внимателност да се применува кај пациенти со белодробна туберкулоза, или пациенти со хронични или нелечени инфекции.

Нарушување на видот

При системска употреба на кортикостероиди, како и при употреба на топични кортикостероиди, може да биде пријавено нарушување на видот. Доколку пациентот пријави симптоми како на пр. замаглед вид, или друг вид на нарушување на видот, треба да се упати на офтамолог со цел евалуација на можните причини, што би можеле да вклучат и катаракта, глауком или некои ретки заболувања, како што е на пример контрајна серозна



Збирен извештај за особините на лекот

хориоретипатија (CSCR), пријавено после системска употреба на кортикостероиди, како и при употреба на тописки кортикостероиди.

Хипергликемија

Кај пациенти со дијабетес се пријавени зголемени вредности на гликоза во крвта, и тоа треба да се земе во предвид при пропишување на лекот кај пациенти со историја на дијабетес мелитус.

Пневмонија кај пациенти со ХОББ

Кај пациенти со ХОББ, кои примаат инхалаторни кортикостероиди, забележана е зголемена инциденца на пневмонија, вклучително и пневмонија за која имало потреба од болничко лекување. Постојат податоци за зголемен ризик од пневмонија со зголемување на дозата на стероиди, но, сепак, ова не води до извлекување на заклучокот сите студии.

Не постојат одлучувачки клинички податоци/докази за интра-класните разлики во големината на ризикот од пневмонија помеѓу инхалаторните кортикостероидни производи.

Лекарите треба со внимателност да го следат можниот развој на пневмонија кај пациенти со ХОББ, бидејќи клиничките манифестации на овие инфекции се совпаѓаат со симптомите на егзацербации на ХОББ.

Факторите на ризик за пневмонија кај пациенти со ХОББ вклучуваат активни пушачи, повозрасни пациенти, пациенти кои имаат низок индекс на телесна маса (BMI), како и тешка форма на ХОББ.

Пневмонија кај пациенти со астма

Инциденцата за пневмонија кај пациенти со астма била честа при примена на поголема доза. Инциденцата за пневмонија кај пациенти со астма кои земале fluticasone furoate/vilanterol од 184/22 микрограми била бројно поголема во однос на пациентите кои земале fluticasone furoate/vilanterol од 92/22 микрограми или плацебо (погледнете во дел 4.8). Не се откриени фактори на ризик.

Експииенти

Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, целосна дефициенција на лактаза или глукоза-галактоза малапсорпција на глукоза и галактоза, не смеат да го земаат овој лек.

4.10 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Клинички значајни интеракции посредувани со fluticasone furoate/vilanterol во клинички дози не се сметаат за веројатни заради малите концентрации на лекот во плазмата по инхалирање на дозата.

Интеракција со бета-блокатори



Блокаторите на бета₂-адренергичните рецептори може да го заслабнат или антагонизираат дејството на бета₂-адренергичните агонисти. Истовремена употреба на неселективни и селективни бета₂-адренергичните блокатори треба да се избегнува, освен доколку не постојат оправдани причини за нивната употреба.

Интеракција со CYP3A4 инхибитори

Fluticasone furoate и vilanterol брзо се отстрануваат со екстензивен метаболизам од прв премин (first pass), посредуван од црнодробниот ензим CYP3A4.

Се препорачува внимателност при истовремена употреба со силни CYP3A4 инхибитори (пр. кетоназол, ритонавир, производи кои содржат кобицистат), бидејќи има можност за зголемена системска изложеност на fluticasone furoate и vilanterol. Истовремената употреба треба да се избегнува, освен доколку користа од лекот е поголема од зголемениот ризик од несакани реакции поврзани со употреба на системски кортикостероиди, и во тие случаи пациентите треба да се мониторираат за појава на несакани реакции од системски кортикостероиди. Направено е испитување со примена на повторувачки дози на CYP3A4 кај здрави испитаници, во кое fluticasone furoate/vilanterol (184/22 микрограми) е комбиниран со силен инхибитор CYP3A4 кетоназол (400mg). Истовремената примена ја зголемила средната вредност на AUC₍₀₋₂₄₎ и C_{max} на fluticasone furoate за 36% и 33%, соодветно. Зголемената изложеност на fluticasone furoate е поврзана со 27% редукција на средните серумски вредности на кортизол од 0-24 часа. Истовремената администрација ја зголемила средната вредност на vilanterol AUC_(0-t) и C_{max} за 65% односно за 22%, соодветно. Зголеменото изложување на vilanterol не било поврзано со зголемување на системските реакции на бета₂-агонистите врз срцевиот ритам, нивото на калиум во крвта, ниту на QTcF интервалот.

Интеракција со P-glycoprotein инхибиторите

Fluticasone furoate и vilanterol се супстрати за P-гликопротеин (P-gp). Клиничко фармаколошко испитување кај здрави лица со истовремена примена на vilanterol и потентен инхибитор P-гликопротеин и умерен CYP3A4 инхибитор верапамил, не покажало значајно дејство на фармакокинетиката на vilanterol. Не биле спроведени клинички фармаколошки испитувања со специфичен инхибитор P-gp и fluticasone furoate.

Симпатомиметички лекови

Истовремена примена на други симпатомиметички лекови (самостојно или како дел на комбинирана терапија) може да ги потенцира несаканите реакции од fluticasone furoate/vilanterol. Relvar Ellipta не смее да се користи во комбинација со други долгоделувачки бета₂-адренергични агонисти, ниту лекови кои содржат долгоделувачки бета₂-адренергичните агонисти.

Педијатриска популација

Испитувања за интеракции се спроведени само кај возрасни.

4.11 Фертилитет, бременост и доене

Бременост



Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност кај изложеност која не е клинички релевантна (погледнете во дел 5.3). Нема, или има ограничени податоци за употребата на fluticasone furoate и vilanterol trifenate кај бремени жени.

Администрација на fluticasone furoate/vilanterol кај бремени жени треба само да се земе во предвид доколку очекуваната корист за мајката е поголема од било каков можен ризик за плодот.

Доење

Нема доволно податоци за излучувањето на fluticasone furoate или vilanterol trifenate и/или нивните метаболити во мајчиното млеко. Меѓутоа, во мајчиното млеко се откриени други кортикостероиди и бета₂-агонисти (погледнете во дел 5.3). Не може да се исклучи ризикот од доење за новороденчињата и доенчињата.

Мора да се донесе одлука за тоа дали ќе се прекине доењето или третманот со fluticasone furoate/vilanterol, земајќи ја притоа во предвид користа од доење за детето и користа од лекувањето за мајката.

Фертилитет

Нема податоци за влијанието врз фертилитетот кај луѓето. Испитувањата кај животни не покажале влијание на fluticasone furoate/vilanterol trifenate на плодноста (погледнете во дел 5.3).

4.12 Ефекти на способноста за управување со машини

Fluticasone furoate или vilanterol нема, или има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини.

4.13 Несакани реакции

Преглед на безбедносниот профил

Податоци од големи клинички испитувања за астма и ХОББ биле употребени за утврдување на фреквенцијата на несаканите реакции поврзани со fluticasone furoate/vilanterol. Во клиничка развојна програма за астма биле вклучени 7034 испитаници, за интегрирана проценка на несаканите реакции. Во развојната програма за ХОББ биле вклучени 6237 испитаници за интегрирана проценка на несаканите реакции.

Најчесто пријавувани несакани реакции со fluticasone furoate и vilanterol биле главоболка и назофарингитис. Со исклучок на пневмонија и фрактури, безбедносниот профил бил сличен и кај астма и кај ХОББ. За време на клиничките студии, пневмонија и фрактури биле најчесто забележани кај пациенти со ХОББ.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите реакции се наведени по класа на органски системи и фреквенција. Биле користени следниве фреквенции за класификација: многу чести 1/10, чести 1/100 до



Збирен извештај за особините на лекот

<1/10), помалку чести (помалку вообичаени) ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и многу ретки ($< 1/10000$). Во рамки на секоја категорија несаканите реакции се наведени по опаѓачки редослед според сериозноста.



Збирен извештај за особините на лекот

Класа на органски систем	Несакани реакции	Фреквенција
Инфекции и инфестации	Пневмонија* Инфекции на горниот респираторен тракт Бронхитис Инфлуенца Кандидијаза на устата и грлото	Чести
Нарушувања во имуниот систем	Хиперсензитивни реакции вклучително анафилакса, ангиоедема, раш и уртикарија	Ретки
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипергликемија	Помалку чести
Психијатриски нарушувања	Анксиозност	Ретки
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка Тремор	Многу чести Ретки
Нарушувања на видот	Замаглен вид (погледнете во дел 4.4)	Помалку чести
Психијатриски нарушувања	Анксиозност	Ретки
Кардиолошки нарушувања	Екстрасистоли Палпитации Тахикардија	Помалку чести Ретки Ретки
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Назофарингитис Парадоксален бронхоспазам Орофарингеална болка Синузитис Фарингитис Ринитис Кашлица Дисфонија	Многу чести Ретки Чести
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка	Чести



Збирен извештај за особините на лекот

Класа на органски систем	Несакани реакции	Фреквенција
Нарушувања на мускулоскелетно и сврзно ткиво	Артралгија Болка во грбот Фрактури** Мускулни спазми	Чести
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација	Пирексија	Чести

*,**Погледнете подолу „Опис на несаканите реакции“

Опис на селектирани несакани реакции

*Пневмонија (погледнете во дел 4.4)

Во интегрирана анализа на две репликациски едногодишни испитувања кај пациенти со умерена до тешка форма на ХОББ (средна предвидена вредност на FEV₁ после земање на бронходилататор била од 45%, и стандардна девијација (SD) од 13%) кои во претходната година доживеале егзацербација на болеста (n = 3255), бројот на пневмонии на 1000 пациентски години изнесувал 97,9 со FF/VI 184/22; 85.7 во FF/VI 92/22 и 42.3 во VI 22 групата. Бројот на несакани настани за многу тешка форма на пневмонија на 1000 пациентски години изнесувал 33.6, 35.5 и 7.6 соодветно, додека за форма на пневмонија соодветните несакани настани на 1000 пациентски години биле 35.1 за FF/VI 184/22, 42.9 со FF/VI 92/22, 12.1 со VI 22.

Конечно, инциденцата на пневмонија со смртен исход прилагодена со оглед на изложеноста изнесувала 8,8 за FF/VI 184/22 наспроти 1.5 за FF/VI 92/22 и 0 за VI 22.

Во една плацебо-контролирана студија (SUMMIT), кај пациенти со умерена форма на ХОББ (среден процент на FEV₁ после земање на бронходилататор од 60%, и стандардна девијација (SD) од 6%), како и со историја на, или зголемен ризик од кардиоваскуларни заболувања, инциденцата за пневмонија со FF/VI, FF, VI и плацебо била: несакани настани (6%, 5%, 4%, 5%); сериозни несакани настани (3%, 4%, 3%, 3%); смртни случаи поради пневмонија (0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.2%); прилагодените стапки на изложеност (на 1000 години на третман) биле: несакани реакции (39.5, 42.4, 27.7, 38.4); сериозни несакани реакции (22.4, 25.1, 16.4, 22.2); смртни случаи поради пневмонија (1.8, 1.5, 0.9, 1.4) соодветно.

Во интегрирана анализа од 11 испитувања за астма (7034 пациенти), инциденцата на пневмонија на 1000 пациентски години била 18.4 за FF/VI 184/22, наспроти 9.6 за FF/VI 92/22 и 8.0 во плацебо групата.

**Фрактури

Во две 12-месечни репликациски студии во кои учествувале вкупно 3255 пациенти со ХОББ, инциденцата на коскени фрактури била ниска во сите терапевтски групи, со повисока инциденца во групата на Relvar Ellipta (2%) споредена со групата која примала vilanterol 22 микрограми (<1%). Иако имало повеќе фрактури во групата со Relvar Ellipta споредена со групата на vilanterol 22 микрограми, фрактурите типично поврзани со употребата на кортикостероиди, пр. спинална



Збирен извештај за особините на лекот

компресија/тораколумбарни вертебрални фрактури, фрактури на колкот и на зглобната чашка) се појавиле кај <1% испитаници и во групите кои примале Relvar Ellipta и vilanterol.

Во однос на студијата SUMMIT, инциденцата на случаи на појава на фрактури со FF/VI, FF, VI и плацебо била 2% во секоја група; фрактурите кои вообичаено биле поврзани со употребата на инхалаторни кортикостероиди (ICS) биле помалку од 1% во секоја група. Прилагодените стапки на изложеност (на 1000 години на третман) за сите случаи на фрактури биле 13.6, 12.8, 13.2, 11.5 соодветно; додека фрактурите вообичаено поврзани со употребата на инхалаторни кортикостероиди (ICS) биле 3.4, 3.9, 2.4, 2.1 соодветно.

Во интегрирана анализа на 11 студии со астма (7034 пациенти), инциденцата на фрактури била <1% и вообичаено била поврзана со траума.

Пријавување на сомневање за несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по добивање на одобрување за ставање на лекот во промет, е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на рамнотежата меѓу користа/ризикот од лекот. Здравствените работници се должни да пријават било каква несакана реакција преку националниот систем за пријавување на несакани реакции.

"Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://maimed.gov.mk/>."

4.14 Предозирање

Симптоми и знаци

Предозирање со fluticasone furoate/vilanterol може да предизвика знаци и симптоми како резултат на дејството на поединечните компоненти, вклучувајќи ги и оние кои се забележани при предозирање со други бета₂-агонисти и во согласност со познатите несакани класни ефекти од употреба на инхалаторните кортикостероиди (погледнете во дел 4.4).

Третман

Нема специфичен третман за предозирање со fluticasone furoate/vilanterol. Доколку се појави предозирање, пациентот треба да се третира супортивно и да се обезбеди соодветно следење, доколку е потребно.

Кардиоселективна бета-блокада треба да се земе во предвид само кај тешки клинички манифестни предозирања со vilanterol кои не реагираат на супортивните мерки. Кардиоселективните бета-блокатори треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти со историја на бронхоспазам.

Понатамошниот менаџмент треба да биде избеген според клиничката индицираност или според препораките од националниот центар за токсикологија, онаму каде е тој достапен.

14. Фармаколошки карактеристики



5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Лекови за опструктивни белодробни заболувања, адренергици во комбинација со кортикостероиди или други лекови, со исклучок на антихолинергици, АТС код: R03AK10.

Механизам на делување

Fluticasone furoate и vilanterol претставуваат две групи на лекови (синтетички кортикостероиди и селективни, долгоделувачки бета₂-рецепторни агонисти).

Фармакодинамски ефекти

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate е синтетички трифлуориран кортикостероид со силно антиинфламаторно дејство. Точниот механизам на дејство преку кој fluticasone furoate влијае на симптомите на астмата и ХОББ не е познат. Кортикостероидите покажале дека имаат широк спектар на делување на повеќе типови на клетки (пр. еозинофили, макрофаги, лимфоцити) и медијатори (пр. цитокини и хемокини вклучени во инфламацијата).

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate е селективен долгоделувачки бета₂ адренергичен агонист (LABA). Фармаколошките ефекти на активните состојки на бета₂-адренорецепторниот агонист, вклучувајќи го и vilanterol trifenate, барем делумно може да се препишат на стимулацијата на интраклеточниот аденилат циклаза, ензим кој го катализира претворањето на аденозин трифосфат (АТР) во цикличен 3',5'-аденозин монофосфат (цикличен АМР). Зголемени нивоа на цикличен АМР доведуваат до релаксација на бронхијалната мазна мускулатура и инхибиција на ослободувањето на медијатори на непосредна хиперсензитивност од клетките, посебно од мастоцитите.

Помеѓу кортикостероидите и долгоделувачките бета₂ агонисти (LABA) се појавуваат молекуларни интеракции, при што стероидите ги активираат гените за експресија на бета₂ рецепторите, така што го зголемуваат бројот и чувствителноста на тие рецептори, додека долгоделувачките бета₂ агонисти го подготвуваат гликокортикоидниот рецептор за активација зависна од стероидите и ја забрзуваат нуклеарната транслокација во клетките. Синергиската интеракција на овие лекови, доведува до зголемено, антивоспалително делување, што е докажано *in vitro* и *in vivo* на низа воспалителни клетки важни за патофизиологијата на астмата и ХОББ. Во испитувањата на моноклеарните клетки од периферната крв кај пациенти со ХОББ, забележан е поголем анти-воспалителен ефект при комбинација на fluticasone furoate/vilanterol, споредбено со употреба само на fluticasone furoate при концентрации постигнати во клинички дози. Зголемениот анти-воспалителен ефект на компонентите на долгоделувачките бета₂ агонисти (LABA) било слично на тоа кое се постигнало при останати комбинации на инхалаторни кортикостероиди (ICS) и долгоделувачки бета₂ агонисти (LABA).

Клиничка ефикасност и безбедност

Астма

Во Фаза III на три рандомизирани, двојно слепи испитувања (HZA106829, HZA106829 and HZA106837) со различни времетраења, се оценувала сигурноста и ефикасноста на fluticasone furoate/vilanterol кај возрасни лица и адолесценти со перзистентна астма. Сите испитаници



Збирен извештај за особините на лекот

применувале инхалаторни кортикостероиди (ICS) со или без долгоделувачки бета₂ агонисти (LABA) во тек од најмалку 12 недели пред првата посета. Во испитувањето HZA106837 сите испитаници имале барем една егзацербација која барала третман со перорални кортикостероиди, во првата година пред првата посета. Испитувањето HZA106827 траело 12 недели, а со него се оценувала клиничката ефикасност на fluticasone furoate/vilanterol од 92/22 микрограми [n=201] и fluticasone furoate (FF) 92 микрограми [n=205] во споредба со плацебо [n=203] (сите се применувале по еднаш на ден). HZA106829 траела 24 недели и ја евалуирала ефикасноста на fluticasone furoate/vilanterol 184/22 микрограми [n=197] и FF 184 микрограми [n=194]) и двата администрирани еднаш на ден споредени со FP 500 микрограми двапати дневно [n=195].

Во HZA106827/HZA106829 дополнителни две примарни крајни точки биле промена од почетокот (пред-бронходилататор и пред земање на лекот) на FEV₁ до крајот од периодот за третман кај сите испитаници и пондерирана средната вредност FEV₁ за 0-24 часа после земање на дозата, пресметана во подгрупата испитаници на крајот од терапискиот период. Процентуалната промена од почетокот без употреба на спасувачки лекови во текот на 24 часа за време на третманот, била секундарната крајна точка. Резултатите за примарните и секундарните клучни крајни точки во овие студии се опишани во Табела 1.

Табела 1 – Резултати на примарните и клучните секундарни крајни точки во испитувањата HZA106827 и HZA106829

Студија бр.	HZA106829		HZA106827	
Тераписка доза на FF/VI* (во микрограми)	FF/VI 184/22 еднаш дневно наспроти FF 184 еднаш дневно	FF/VI 184/22 еднаш дневно наспроти FP 500 двапати дневно	FF/VI 92/22 еднаш дневно наспроти FF 92 еднаш дневно	FF/VI/92/22 еднаш дневно наспроти placebo еднаш дневно
Промена од почетната најниска вредност на FEV₁ во однос на последното набљудување пренесено понатаму (LOCF)				
Разлика во третманот на Р вредност (95% CI)	193mL p<0.001 (108, 277)	210mL p<0.001 (127, 294)	36mL p=0.405 (-48, 120)	172mL p<0.001 (87, 258)
Пондерирана средна вредност на FEV₁ мерени во период од 0-24 часа по земање на дозата				
Разлика во третманот на Р вредност (95% CI)	136mL p=0.048 (1, 270)	206mL p=0.003 (73, 339)	116mL p=0.06 (-5, 236)	302mL p<0.001 (178, 426)
Промена од почетокот во процентот на период без лекови за ослободување од симптоми во период од 24 часа				
Разлика во третманот на Р вредност (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 (12.1, 26.5)
Промена од почетокот на процентот на периоди без симптоми во текот на 24 часа				
Разлика во третманот на Р вредност	8.4% p=0.010	4.9% p=0.137	12.1% p<0.001	8.0% p<0.001

Збирен извештај за особините на лекот

Студија бр.	HZA106829		HZA106827	
Р вредност (95% CI)	(2.0, 14.8)	(-1.6, 11.3)	(6.2, 18.1)	(12.0, 23.9)
Промена од почетокот во AM (утрински) врвен експираторен проток (PEF)				
Разлика третманот на Р вредност (95% CI)	33.5L/min p<0.001 (22.3, 41.7)	32.9L/min p<0.001 (24.8, 41.1)	14.6L/min p<0.001 (7.9, 21.3)	33.3L/min p<0.001 (26.5, 40.0)
Промена од почетокот во PM (попладневен) врвен експираторен проток (PEF)				
Разлика третманот на Р вредност (95% CI)	30.7L/min p<0.001 (22.5, 38.9)	26.2L/min p<0.001 (18.0, 34.3)	12.3L/min p<0.001 (5.8, 18.8)	28.2L/min p<0.001 (21.7, 34.8)

*FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol

Испитувањето HZA106837 варираше во однос на времетраењето на третманот (од минимум 24 недели до максимум 76 недели, со тоа што повеќето пациенти се лекувани најмалку 52 недели). Во испитувањето HZA106837 испитаниците биле рандомизирани да примаат или fluticasone furoate/vilanterol од 92/22 микрограми [n=1009] или FF 92 микрограми [n=1010], и двете администрирани еднаш дневно. Во HZA106837 примарната крајна точка била време до првата тешка егзацербација на астма. Тешка егзацербација на астма е дефинирана како влошување на астмата кое бара примена на системски кортикостероиди во текот на најмалку 3 дена, или хоспитализација или посета на итна помош заради астма која бара примена на системски кортикостероиди. Прилагодена средна вредност од почетокот до FEV₁ била исто така евалуирана како секундарна крајна точка.

Во HZA106837 ризикот од доживување на егзацербација на тешка астма кај пациенти кои примаат fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми бил намален за 20% споредено само со FF 92 микрограми (фактор на ризик 0.795, p=0.036 95% CI 0.642, 0.985). Стапката на егзацербации на тешка астма по пациент годишно бил 0.19 во групата FF 92 (приближно 1 на секои 5 години) и 0.14 во групата fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми (приближно 1 на секои 7 години). Односот на стапката на егзацербации за fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми наспроти FF 92 бил 0.755 (95% CI 0.603, 0.945). Ова претставува 25% редукција во стапката на егзацербации на тешка астма за испитаници третирани со fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми споредено со FF 92 микрограми (p=0.014). 24-часовниот бронходилататорен ефект на fluticasone furoate/vilanterol бил одржан во текот на третман во период од една година без доказ за губење на ефикасноста (без тахифилакса). Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми конзистентно демонстрирал подобрување на FEV₁ од 83 mL на 95 mL во неделите 12, 36 and 52 и крајната точка споредена со FF 92 микрограми (p<0.001 95% CI 52, 126 mL на крајната точка). Четириесет и четири проценти од пациентите во групата на fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми биле добро контролирани (ACQ7 ≤0.75) на крај на третманот споредено со 36% од испитаниците во групата на FF 92 микрограми (p<0.001 95% CI 1.23, 1.82).

Студији versus комбинации salmeterol/fluticasone propionate

Во 24 неделна студија (HZA113091) кај возрасни пациенти и адолесценти со перзистентна астма со fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми, даден еднаш дневно навечер и salmeterol/FP 50/250 микрограми дадени двапати дневно, покажале подобрување од почетокот во белодробната функција. Прилагодени средни терапевтски зголемувања на пондерирана средна вредност на 24-часовен FEV₁ од 341 mL (fluticasone furoate/vilanterol) и 377 mL (salmeterol/FP) во однос на почетната вредност демонстрирале вкупно подобрување на белодробната функција преку 24 часа за двата

третмани. Прилагодената средна вредност на тераписките разлики од 37 mL помеѓу групите не била статистички значајна ($p=0.162$). Што се однесува до најниските средни вредности FEV_1 , испитаниците во групата која примала fluticasone furoate/vilanterol оствариле промена од 281 mL (средна вредност проценета со метод на најмали квадрати) од почетната вредност, а испитаниците во групата која примала salmeterol/fluticasone propionate оствариле промена од 300 mL; (разликата во прилагодена средна вредност од 19 mL (95%CI:-0.073, 0.034) не била статистички значајна ($p=0.485$).

Било спроведено рандомизирано, двојно слепо, 24-неделно испитување (201378) со паралелни групи за да се демонстрира не-инфериорноста (со употреба на маргина од -100mL за најниска вредност на FEV_1) на fluticasone furoate/vilanterol 92/22 еднаш дневно во однос на salmeterol/FP 50/250 двапати дневно. Испитувањето било извршувано кај возрасни и адолесценти со добро контролирана астма после 4-неделна терапија со отворено примање на salmeterol/FP 50/250 двапати дневно ($N=1504$). Испитаниците кои рандомизирано биле на терапија со FF/VI еднаш дневно ја одржувале белодробната функција споредбено со оние кои рандомизирано биле на терапија со salmeterol/FP двапати дневно [разлика во најниска вредност на FEV_1 од +19mL (95% CI:-11, 49)].

Не се спроведени компаративни испитувања со salmeterol/fluticasone propionate ниту со други комбинации на инхалаторен кортикостероид/долгоделувачки бета₂-агонист со кои би се споредиле ефектите од егзацербацијата на астма.

Монотерапија со Fluticasone furoate

Во 24 неделна рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија (FFA112059) се оценувала безбедноста и ефикасноста на FF 92 микрограми, еднаш на ден [$n=114$] и FP 250 микрограми двапати дневно [$n=114$], наспроти placebo [$n=115$] кај возрасни и адолесценти со перзистентна астма. Сите испитаници претходно морале да примаат стабилна доза на инхалаторен кортикостероид, најмалку 4 недели пред првата посета (скрининг посета), а примената на долгоделувачки бета₂-агонисти не била дозволена до 4-та недела од првата посета. Примарната крајна точка за ефикасност била промена од почетната најниска вредност (пред примена на бронходилататор и пред земање на лекот) на FEV_1 на крајот од терапискиот период. Процентуалната промена од почетокот на периоди без олеснувачка терапија за 24-часа во текот на 24-неделен период на терапија била секундарна крајна точка. По 24-недели примената на FF и FP ја зголемиле FEV_1 за 146 mL (95% CI 36, 257 mL, $p=0.009$) и 145 mL (95% CI 33, 257 mL, $p=0.011$) соодветно, споредено со плацебо. FF и FP двете го зголемиле процентот на 24 часовен период без ослободувачки лекови за 14.8% (95% CI 6.9, 22.7, $p<0.001$) и 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, $p<0.001$) соодветно, наспроти плацебо.

Провокативно испитување со алергени

Бронхопротективното дејство на fluticasone furoate/vilanterol од 92/22 микрограми на раниот и доцниот астматичен одговор на инхалираниот алерген бил евалуиран со повторувани дози, плацебо-контролирана, четиринасочна вкрстена студија (HZA113126), кај пациенти со умерена астма. Пациентите биле рандомизирани за да примаат fluticasone furoate/vilanterol 92/22 микрограми, FF 92 микрограми, vilanterol 22 микрограми или плацебо еднаш дневно за 21 ден проследено со провокација со алерген еден час по земањето на последната доза од лекот. Алергените биле домашна прашина, луспи од мајка кожа или полен од бреза, а изборот се базираше на индивидуални скрининг тестови. Сериските мерења на вредностите на FEV_1 биле споредувани со вредностите пред провокацијата со алергенот измерени по инхалација на физиолошки раствор

(почетна вредност). Вкупно, најдобриот ефект на раниот астматичен одговор е забележан кај примена на fluticasone furoate/vilanterol од 92/22 микрограми во споредба со fluticasone furoate од 92 микрограми или vilanterol од 22 микрограми, примени самостојно. Fluticasone furoate/vilanterol од 92/22 микрограми и fluticasone furoate од 92 микрограми, практично го искорениле доцниот астматичен одговор во споредба со vilanterol, применет самостојно. Fluticasone furoate/vilanterol од 92/22 микрограми овозможил значајно поголема заштита од бронхијалната хиперактивност предизвикана со алерген во споредба со монотерапија со fluticasone furoate односно vilanterol, како што е оценето на 22 ден со провокачки метахолински тест.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови се изземала од обврската за поднесување на резултати за испитувања на лекот Relvar Ellipta кај сите подгрупи на педијатриската популација кај ХОББ (погледнете го дел 4.2 за информации за педијатриската примена).

5.2 Фармаколошки својства

Апсорпција

Апсолутната биорасположивост на fluticasone furoate и vilanterol, администрирани со инхалација како fluticasone furoate/vilanterol, во просек изнесувала 15,2%, односно 27,3%, соодветно. Оралната биорасположивост на fluticasone furoate и vilanterol била ниска, во просек 1,26%, односно <2%, соодветно. Со оглед на ниската перорална биорасположивост, системската изложеност на fluticasone furoate и vilanterol, после инхалатиска примена, првенствено е последица на апсорпцијата на инхалираниот дел од дозата на лекот, кој се испорачува во белите дробови.

Дистрибуција

По интравенска примена, и fluticasone furoate и vilanterol опсежно се дистрибуираат, со просечен волумен на дистрибуција во состојба на динамичка рамнотежа од 661 L, односно 165 L, соодветно. И fluticasone furoate и vilanterol се врзуваат во мала мера со црвените крвни клетки. Степенот на врзување на fluticasone furoate и vilanterol за протеините во човековата плазма *in vitro*, бил висок, просечно >99,6% за fluticasone furoate односно 93,9% за vilanterol. Не е забележано намалување на опсегот на врзување на протеините во плазмата *in vitro* кај испитаниците со оштетување на бубрежната функција и функцијата на црниот дроб.

Fluticasone furoate и vilanterol се супстрати за P-гликопротеинот (P-gp). Меѓутоа, не се смета за веројатно дека истовремената (конкомитантна) примена fluticasone furoate/vilanterol со инхибитори на P-gp би можела да ја измени системската изложеност на fluticasone furoate или vilanterol, бидејќи двете молекули добро се апсорбираат.

Биотрансформација

Врз основа на податоците од *in vitro* испитувањата, во главните рути на метаболизирање на fluticasone furoate и vilanterol, првенствено посредува ензимот CYP3A4.

Fluticasone furoate првенствено се метаболизира по пат на хидролиза од страна на групата на S-fluoromethyl carbothioate, до метаболити со значајно намалено кортикостероидно делување.



Збирен извештај за особините на лекот

Vilanterol, првенствено се метаболизира по пат на О-деалкилација, до низа метаболити со значајно намалено β_1 - и β_2 -агонистичко делување.

Елиминација

По перорална примена, fluticasone furoate кај луѓе се елиминира, воглавно, преку метаболизмот, а метаболитите се излачуваат, скоро исклучиво, во фецесот, при што <1% од детектираните радиоактивни дози биле излачени преку урина.

Во испитувања на луѓе, каде е перорално администриран радиоактивен лек, vilanterol земен со перорална примена, се елиминирал воглавно преку метаболизирање, проследено со екскреција на метаболитите преку урина и фецес, приближно 70% и 30% од радиоактивната доза. Привидниот полуживот на елиминација на vilanterol во плазмата по една инхалациска примена на fluticasone furoate/vilanterol во просек изнесувал 2,5 часа. Ефективниот полуживот на акумулација на vilanterol, утврден врз основа на инхалациската примена на повторуваните дози на vilanterol од 25 микрограми, изнесува 16 часа кај испитаници со астма односно 21,3 часа кај испитаници со ХОББ.

Педијатриска популација

Нема препораки за прилагодување на дозата кај адолесценти (на возраст од 12 години и повеќе). Не е испитувана фармакокинетиката на fluticasone furoate/vilanterol кај пациенти помлади од 12 години. Безбедноста и ефикасноста на fluticasone furoate/vilanterol кај деца помлади од 12 години се' уште не се утврдени.

Посебни популации

Постари пациенти (>65 години)

Влијанието на возраста на фармакокинетиката на fluticasone furoate и vilanterol биле утврдени во фаза III испитувања, кај пациенти со ХОББ и астма. Нема докази дека возраста (12-84) влијае на фармакокинетиката на fluticasone furoate и vilanterol кај испитаници со астма.

Кај лица со астма и лица со ХОББ не постојат препораки за модификации во дозите.

Оштетување на бубрежната функција

Едно клиничко фармаколошко испитување со fluticasone furoate и vilanterol покажало дека тешко оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин <30 ml/min) не резултирало со значајно поголема изложеност на fluticasone furoate и vilanterol, ниту со изразено дејство на кортикостероидите или бета₂-агонистите во споредба со здравите испитаници.

Не е потребно да се прилагодува дозата кај пациенти со оштетување на бубрежната функција.

Ефектите на хемодијализа не се испитувани.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

По примена на повторувани дози на fluticasone furoate/vilanterol во период од 12 недели, дошло до зголемување на системската изложеност на fluticasone furoate (до три пати според вредностите на AUC₍₀₋₂₄₎) кај испитаници со оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh A, B or C) во споредба со здравите испитаници.



споредба со здравите испитаници. Зголемување на системската изложеност на fluticasone furoate кај испитаници со умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh стадиум В, fluticasone furoate/vilanterol 184/22 микрограми) е поврзано со просечно намалување на серумскиот кортизол од 34% во однос на здрави испитаници. Системската изложеност на fluticasone furoate со нормализирано дозирање на лекот била слична кај испитаници со умерено и кај оние со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh стадиум, В или С).

После примена на повторувачки дози на fluticasone furoate/vilanterol во период од 7 дена, немало значајно зголемување на системската изложеност на vilanterol (C_{max} and AUC) кај испитаници со лесно, умерено или тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh А, В или С).

Немало значајни клинички реакции на комбинацијата furoate/vilanterol врз бета-адренергичните системски ефекти (срцевиот ритам или серумски калиум) кај испитаници со лесно до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (vilanterol, 22 микрограми), ниту кај испитаници со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (vilanterol, 12,5 микрограми) во однос на здравите испитаници.

Останати посебни популации

Кај испитаници со астма, проценетите вредности на $AUC_{(0-24)}$ на fluticasone furoate за испитаници од Источна Азија, Јапонија и југоисточна Азија (12-13% од испитаниците) биле во просек 33% до 53% повисоки во однос на останатите расни групи. Сепак, немало докази дека поголемата системска изложеност на оваа популација е поврзана со дејството на поголемо излучување на кортизол во урината во текот на 24 часа. Во просек се предвидува дека C_{max} на vilanterol е за 220 до 287% повисок, а $AUC_{(0-24)}$ споредлив со оние испитаници кои биле со азиско потекло споредени со испитаници од останатите расни групи. Меѓутоа нема докази дека дека зголемениот C_{max} на vilanterol резултирал со клинички значајни реакции на срцевиот ритам.

Пол, телесна тежина и BMI

Врз основа на фармакокинетичка анализа на податоци од испитување во фаза III, во кое учествувале 1213 испитаници со астма (712 жени), нема докази дека полот, телесната тежина и индексот на телсената маса (BMI) влијаат на фармакокинетиката на fluticasone furoate.

Врз основа на фармакокинетичка анализа на податоци собрани од од 856 испитаници со астма (500 жени), нема докази дека полот, телесната тежина и индексот на телсената маса (BMI) влијаат на фармакокинетиката на vilanterol.

Не е потребно прилагодување на дозата врз основа на полот, телесната тежина или индексот на телсената маса.

14.3 Предклинички податоци за безбедност

Фармаколошките и токсиколошките реакции забележани со примена на fluticasone furoate и vilanterol во предклиничките испитувања, биле оние кои типично се поврзуваат со глукортикоидите или бета₂-агонистите. Администрацијата на fluticasone furoate во комбинација со vilanterol не резултирала со било каква значајна нова токсичност.

Генотоксичност и канцерогеност

Fluticasone furoate



Збирен извештај за особините на лекот

Fluticasone furoate не се покажал како генотоксичен во стандардна група на испитувања, ниту како канцероген во испитувањата за целовековна инхалација на стаорци или глувци, при нивоа на изложеност слични на оние кај најголемите препорачани дози кај луѓе, утврдени врз основа на AUC.

Vilanterol trifenate

Во испитувања на генска токсичност, vilanterol (во форма на alpha-phenylcinnamate) и трифенилацетатна киселина не биле генотоксични, што укажува на тоа дека vilanterol (во форма на трифенатат) не претставува генотоксичен ризик за луѓе.

Согласно со наодите за другите бета₂-агонисти, vilanterol trifenate во испитувањата за целовековна инхалација имал пролиферативно дејство на репродуктивниот систем кај женски стаорци и глувци како и на хипофизата кај стаорци. Не е забележано зголемување на инциденцата на тумори кај стаорци односно глувци при нивоа на изложеност, кои биле 2 односно 30 пати поголеми од изложеноста на најголемата препорачана доза кај луѓе, утврдени врз основа на AUC.

Репродуктивна токсичност

Fluticasone furoate

Реакциите забележани по инхалациската примена на fluticasone furoate во комбинација со vilanterol кај стаорци биле слични со оние забележани кај примена само на fluticasone furoate.

Fluticasone furoate немал тератогено дејство на стаорци или на зајаци, но го забавил развојот на стаорци и предизвикал абортус кај зајаци, при примена на дози токсични за време на бременоста кај зајаци. Не се забележани влијанија на развојот на стаорци на различни степени на изложеност приближно 3 пати поголеми од изложеноста при највисока препорачана доза кај луѓе, утврдена врз основа на AUC.

Vilanterol trifenate

Vilanterol trifenate немал тератогено дејство кај стаорци. Во инхалациски испитувања на зајаци, vilanterol trifenate предизвикал реакции слични на оние забележани кај останатите бета₂-агонисти (расцеп на непцето, отворени капаци, споени сегменти на градната коска, флексура/малротација на екстремитетите). Кај супкутана примена не се забележани реакции кај степени на изложеност 84 пати поголеми од оние кои се највисока препорачана доза кај луѓе, утврдена врз основа на AUC.

Ниту fluticasone furoate ниту vilanterol trifenate немале штетни несакани реакции на плодноста, ниту на пренаталниот и постнаталниот развој кај стаорци.

15. Фармацевтски податоци

6.1 Листа на ексипиенти

Лактоза монохидрат
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност



Збирен извештај за особините на лекот

Не е апликативно

6.3 Рок на употреба

2 години

Рокот на употреба по отворање: 6 недели

6.4 Посебни мерки за чување на лекот

Да не се чува на температура над 25°C. Доколку инхалерот се чува во фрижидер, треба да се причека најмалку еден час пред да се употреби и да постигне собна температура.

Да се чува во оригиналното пакување заради заштита од влага.

Запишете го датумот на местото кое е оставено на етикетата. Датумот треба да се запише веднаш по вадењето на инхалерот од садот (пакувањето).

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Инхалерот се состои од светло-сиво тело, жолт капак, кој го покрива продолжетокот за уста и бројач на дози, а запакуван е во сад од повеќеслојна фолија која содржи вреќичка со десикант, кој служи за намалување на количеството на влага. Садот е затворена со покривна фолија која може да се одлепи.

Инхалерот е мултикомпонентна направа која се состои од полипропилен, полиетилен со висока густина, полиоксиметилен, полибутилен терефталат, акрилонитрил бутадиен стирен, поликарбонат и нерѓосувачки челик.

Инхалерот содржи две траки од повеќеслојна алуминиумска фолија со 14 и 30 дози..

Инхалерите може да се со 14 и 30 дози. Повеќекратно пакување со 3 инхалери по 30 дози.

Сите пакувања не се присутни на сите пазари .

6.6 Посебни мерки за уништување и други ракувања со лекот

Неискористениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

16. Носител на одобрение за ставање на лек во промет

GlaxoSmithKline Exp.Ltd. London, UK - Претставништво Скопје, Антон Попов бр. 1-4, мезанин, 1000 Скопје, Р.Македонија, тел 3298 766

17. Број и датум на Одобрение за ставање на лек во промет:

Relvar Ellipta/ Релвар Елипта 92 микрограми /22 микрограми прашок за инхалација, поделен
15-2027/14 од 03/07/2014



Збирен извештај за особините на лекот

18. Датум на последна ревизија на текстот
Декември 2018

