PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 92 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pojedinačna inhalacija daje primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 92 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata). To odgovara odmjerenoj dozi od 100 mikrograma flutikazonfuroata i 25 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna primijenjena doza sadrži približno 25 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani

Bijeli prašak u svijetlosivom inhalatoru (Ellipta) sa žutim poklopcem nastavka za usta i brojačem doza.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma
Relvar Ellipta je indiciran za redovito liječenje astme u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina kod kojih je primjerena primjena kombiniranog lijeka (dugodjelujućeg $beta_2$-agonista i inhalacijskog kortikosteroida) :

- u bolesnika u kojih astma nije dovoljno dobro kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima te kratkodjelujućim inhalacijskim $beta_2$-agonistima koji se primjenjuju 'prema potrebi'.
- u bolesnika adekvatno kontroliranih inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim inhalacijskim $beta_2$-agonistima.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Relvar Ellipta je indiciran za simptomatsko liječenje odraslih bolesnika s KOPB-om koji imaju FEV_1 < 70% predviđene normalne vrijednosti (nakon primjene bronhodilatatora) i s egzacerbacijama bolesti unatoč redovitom liječenju bronhodilatatorima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Astma

Bolesnicima s astmom treba propisati onu jačinu lijeka Relvar Ellipta koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonfuroata (FF) za njihovu težinu bolesti. Liječnici koji propisuju lijek moraju znati da je u bolesnika s astmom doza flutikazonfuroata (FF) od 100 mikrograma jedanput na dan približno ekvivalentna dozi flutikazonpropionata (FP) od 250 mikrograma dvaput na dan, dok je doza flutikazonfuroata od 200 mikrograma jedanput na dan približno ekvivalentna dozi

flutikazonpropionata od 500 mikrograma dvaput na dan.

Odrasle osobe i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Početnu dozu od jedne inhalacije lijeka Relvar Ellipta od 92/22 mikrograma jedanput na dan treba razmotriti za odrasle osobe i adolescente u dobi od 12 i više godina kojima je potrebna mala do srednja doza inhalacijskog kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim $beta_2$-agonistom. Ako bolesnici nisu dobro kontrolirani lijekom Relvar Ellipta od 92/22 mikrograma, doza se može povećati na 184/22 mikrograma, što može dodatno poboljšati kontrolu astme.

Liječnici moraju redovito kontrolirati bolesnike kako bi jačina flutikazonfuroata/vilanterola koju primaju ostala optimalna i mijenjala se isključivo na savjet liječnika. Dozu treba titrirati na najmanju dozu kojom je moguće održavati učinkovitu kontrolu simptoma.

Primjenu lijeka Relvar Ellipta od 184/22 mikrograma treba razmotriti za odrasle osobe i adolescente u dobi od 12 i više godina kojima je potrebna veća doza inhalacijskog kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim $beta_2$-agonistom.

Bolesnici obično osjete poboljšanje plućne funkcije unutar 15 minuta nakon inhaliranja lijeka Relvar Ellipta. Međutim, bolesniku treba napomenuti da je za održavanje simptoma astme pod kontrolom potrebno redovito uzimati lijek svakoga dana te da s primjenom treba nastaviti čak i ako nema simptoma.

Ako se simptomi pojave u razdoblju između primjene dviju doza, treba uzeti kratkodjelujući inhalacijski $beta_2$-agonist za trenutno ublažavanje simptoma.

Djeca mlađa od 12 godina

Sigurnost i djelotvornost lijeka Relvar Ellipta u indikaciji astme u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.
Relvar Ellipta se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

KOPB

Odrasli u dobi od 18 i više godina

Jedna inhalacija lijeka Relvar Ellipta 92/22 mikrograma jedanput na dan.

Relvar Ellipta 184/22 mikrograma nije indiciran za liječenje bolesnika s KOPB-om. Nema dodatnih korisnih učinaka kod primjene doze od 184/22 mikrograma u odnosu na dozu od 92/22 mikrograma, ali postoji mogućnost povećanog rizika od pneumonije i nuspojava povezanih sa sistemskim djelovanjem kortikosteroida (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Bolesnici obično osjete poboljšanje plućne funkcije unutar 16-17 minuta nakon inhaliranja lijeka Relvar Ellipta.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Relvar Ellipta u pedijatrijskoj populaciji (mlađoj od 18 godina) za indikaciju KOPB-a.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ispitivanja u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije ukazala su na povećanje sistemske izloženosti flutikazonfuroatu (i C_{max} i AUC) (vidjeti dio 5.2).
Potreban je oprez pri doziranju u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije koji bi mogli biti izloženi povećanom riziku od sistemskih nuspojava povezanih s kortikosteroidima.
Najveća doza za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije je 92/22 mikrograma (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Relvar Ellipta namijenjen je isključivo za inhaliranje kroz usta.

Treba ga uzimati svakoga dana, u isto vrijeme.
Konačnu odluku o tome hoće li se lijek uzimati uvečer ili ujutro donosi liječnik.

Nakon inhalacije bolesnici trebaju isprati usta vodom, ali vodu ne smiju progutati.

Ako bolesnik zaboravi uzeti dozu, sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme sljedećega dana.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Kada se inhalator koristi prvi puta, ne treba provjeravati radi li ispravno niti ga treba posebno pripremati za uporabu. Treba se pridržavati uputa koje opisuju uporabu inhalatora korak po korak.

Ellipta inhalator zapakiran je u podložak u kojem se nalazi vrećica sa sredstvom za sušenje koje služi za smanjivanje količine vlage. Vrećicu sa sredstvom za sušenje treba baciti, ne smije se otvoriti, pojesti ili inhalirati.

Bolesnike treba savjetovati da ne otvaraju podložak sve dok ne budu spremni za inhaliranje doze lijeka.

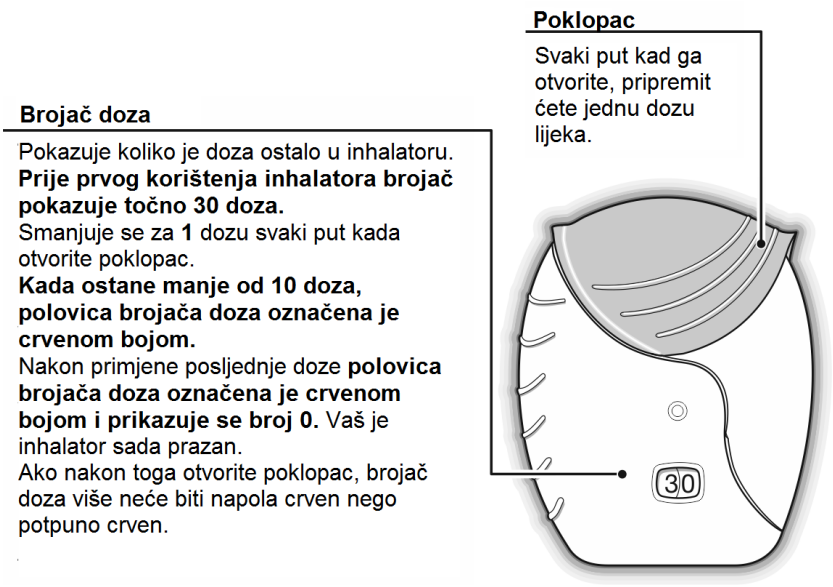
Kada se inhalator izvadi iz podloška, nalazi se u 'zatvorenom' položaju. Datum kad je lijek potrebno baciti mora se napisati u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je 6 tjedana od datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Upute koje korak po korak opisuju uporabu Ellipta inhalatora s 30 doza (terapija za 30 dana), prikazane u nastavku, odnose se i na Ellipta inhalator s 14 doza (terapija za 14 dana).

Upute za uporabu

1. Prije primjene pročitajte ovaj tekst

Ako se poklopac inhalatora otvori i zatvori bez inhaliranja lijeka, doza će se izgubiti. Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhaliranje.
Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

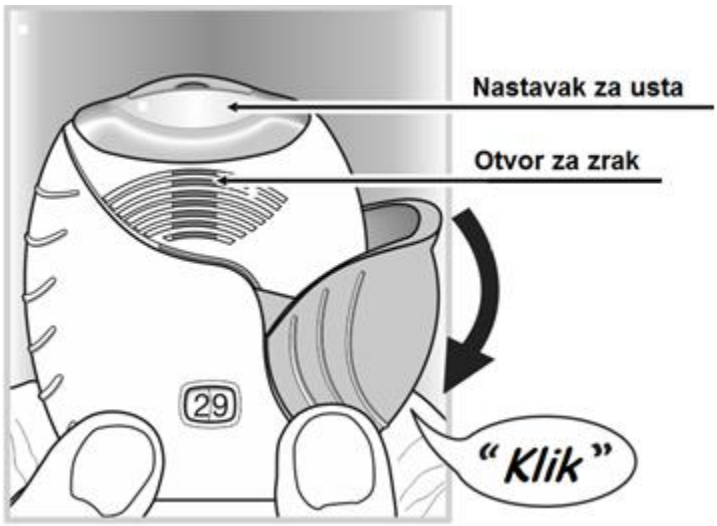


2. *<u>Priprema doze</u>*

Otvorite poklopac kad ste spremni inhalirati dozu. Inhalator se ne smije tresti.

Povlačite poklopac prema dolje dok se ne začuje "klik". Lijek je sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde. Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kad se začuje "klik", inhalator neće isporučiti dozu te ga treba vratiti ljekarniku i zatražiti savjet.

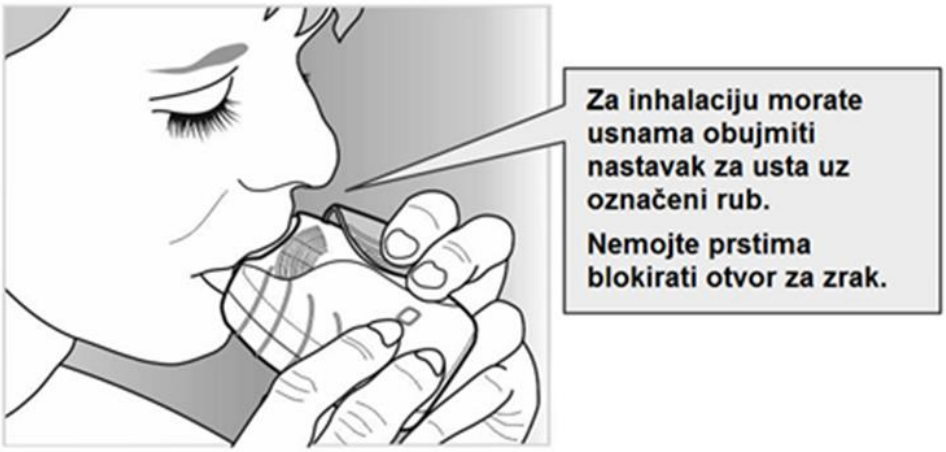


3. *<u>Kako inhalirati lijek</u>*

Inhalator treba držati dalje od usta i izdahnuti koliko je moguće, do granice neugode, no ne smije se izdisati u inhalator.

Nastavak za usta treba staviti među usne i čvrsto ga obujmiti usnama. Otvori za zrak ne smiju se blokirati prstima tijekom uporabe.

- Udahnite jednom dugo i duboko. Dah treba zadržati što je dulje moguće (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i nježno izdahnite.



Lijek se možda neće moći okusiti ni osjetiti, čak ni kod pravilnog korištenja inhalatora.

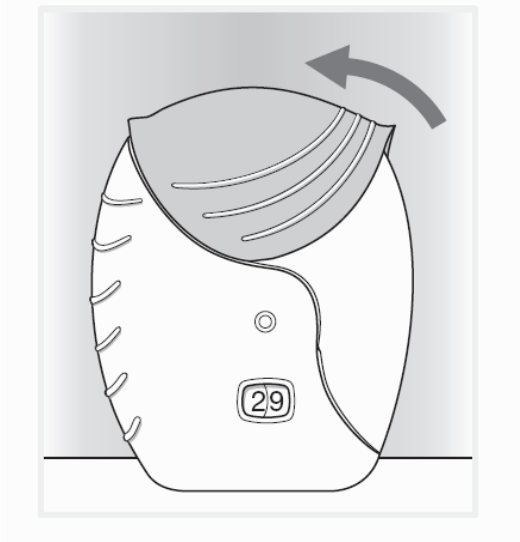
Nastavak za usta na inhalatoru može se očistiti suhom maramicom prije zatvaranja poklopca.

4. *Zatvorite inhalator i isperite usta*

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

Isperite usta vodom nakon korištenja inhalatora, nemojte je progutati.

Time ćete smanjiti vjerojatnost pojave nuspojava poput boli u ustima ili grlu.



4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pogoršanje bolesti

Flutikazonfuroat/vilanterol se ne smije koristiti za liječenje akutnih simptoma astme niti akutne egzacerbacije KOPB-a, koje je potrebno liječiti kratkodjelujućim bronhodilatatorima. Pojačano korištenje kratkodjelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje tj. neadekvatnu kontrolu bolesti te se preporučuje kontrola liječnika.

Bolesnici ne smiju prekidati terapiju flutikazonfuroatom/vilanterolom kod astme niti kod KOPB-a bez liječničkog nadzora jer se simptomi nakon prekida liječenja mogu vratiti.

Tijekom liječenja flutikazonfuroatom/vilanterolom može doći do nuspojava i egzacerbacija povezanih s astmom. Bolesnike treba uputiti da nastave liječenje, ali i da zatraže liječnički savjet ako se simptomi astme i dalje ne mogu kontrolirati ili se pogoršaju nakon početka terapije lijekom Relvar Ellipta.

Paradoksalni bronhospazam

Može se pojaviti paradoksalni bronhospazam uz pojačano piskanje pri disanju neposredno nakon primjene lijeka. Stanje treba odmah liječiti kratkodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorom. Treba odmah prekinuti terapiju lijekom Relvar Ellipta, pregledati bolesnika te po potrebi uvesti drugu terapiju.

Kardiovaskularni učinci

Simpatomimetici, uključujući Relvar Ellipta, mogu izazvati kardiovaskularne učinke kao što su srčane aritmije, npr. supraventrikularna tahikardija i ekstrasistole. U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s umjerenim KOPB-om i kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti, nije zabilježeno povećanje rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika koji su uzimali flutikazonfuroat/vilanterol u usporedbi s onima koji su primali placebo (vidjeti dio 5.1). Međutim, flutikazonfuroat/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolešću ili poremećajima srčanog ritma, tireotoksikozom, nekorigiranom hipokalemijom ili u bolesnika s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Bolesnicima s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije treba propisati dozu od 92/22 mikrograma te ih nadzirati zbog mogućih sistemskih nuspojava kortikosteroida (vidjeti dio 5.2).

Sistemski učinci kortikosteroida

Svi inhalacijski kortikosteroidi mogu imati sistemske učinke, osobito ako se dugotrajno primjenjuju u velikim dozama. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja nego kod primjene peroralnih kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporen rast u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom te rjeđe niz psiholoških pojava ili promjena u ponašanju, uključujući psihomotoričku hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito u djece).

Flutikazonfuroat/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s tuberkulozom pluća ili u bolesnika s kroničnim ili neliječenim infekcijama.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Hiperglikemija

U bolesnika sa šećernom bolešću prijavljene su povećane razine glukoze u krvi pa to treba uzeti u obzir prilikom propisivanja lijeka bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi.

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pozorno pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Pneumonija u bolesnika s astmom

Incidencija pneumonije u bolesnika s astmom bila je česta pri primjeni veće doze. Incidencija pneumonije u bolesnika s astmom koji su uzimali flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma bila je brojčano veća u odnosu na bolesnike koji su uzimali flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma ili placebo (vidjeti dio 4.8). Nisu otkriveni čimbenici rizika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli primjenjivati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klinički značajne interakcije posredovane flutikazonfuroatom/vilanterolom u kliničkim dozama ne smatraju se vjerojatnima zbog malih koncentracija lijeka u plazmi nakon inhaliranja doze.

Interakcija s beta-blokatorima

Blokatori $beta_2$-adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinak $beta_2$-adrenergičkih agonista. Istodobnu primjenu neselektivnih i selektivnih blokatora $beta_2$-adrenergičkih receptora treba izbjegavati, osim ako ne postoje opravdani razlozi za njihovu primjenu.

Interakcija s inhibitorima CYP3A4

I flutikazonfuroat i vilanterol brzo se uklanjaju ekstenzivnim metabolizmom prvog prolaska u kojem posreduje jetreni enzim CYP3A4.

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP 3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirom, lijekovima koji sadrže kobicistat) jer postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti i flutikazonfuroatu i vilanterolu. Istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od neželjenih sistemskih učinaka kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja neželjenih sistemskih učinaka kortikosteroida U zdravih je ispitanika provedeno ispitivanje interakcije s inhibitorom CYP3A4 uz primjenu ponovljenih doza, u kojem je kombinacija flutikazonfuroat/vilanterol (184/22 mikrograma) primijenjena sa snažnim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom (400 mg). Istodobna primjena povećala je srednju vrijednost $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} flutikazonfuroata/vilanterola za 36% odnosno 33%. Povećanje izloženosti flutikazonfuroatu povezano je sa smanjenjem ponderirane srednje vrijednosti 24-satnog kortizola u serumu od 27%. Istodobna primjena povećala je srednju vrijednost $AUC_{(0-t)}$ i C_{max} vilanterola za 65% odnosno 22%. Povećanje

izloženosti vilanterolu nije bilo povezano s povećanjem sistemskih učinaka beta$_2$-agonista na srčani ritam, razinu kalija u krvi niti QTcF interval.

Interakcija s inhibitorima P-glikoproteina

Flutikazonfuroat i vilanterol su oboje supstrati za P-glikoprotein (P-gp). Kliničko farmakološko ispitivanje istodobne primjene vilanterola i snažnog inhibitora P-glikoproteina te umjerenog inhibitora CYP3A4 verapamila, provedeno u zdravih ispitanika, nije pokazalo značajan učinak na farmakokinetiku vilanterola. Nisu provedena klinička farmakološka ispitivanja sa specifičnim inhibitorom P-gp-a i flutikazonfuroatom.

Simpatomimetički lijekovi

Istodobna primjena drugih simpatomimetičkih lijekova (samostalno ili u sklopu kombinirane terapije) može potencirati nuspojave flutikazonfuroata/vilanterola. Relvar Ellipta se ne smije koristiti u kombinaciji s drugim dugodjelujućim agonistima beta$_2$-adrenergičkih receptora niti lijekovima koji sadrže dugodjelujuće beta$_2$-adrenergičke agoniste.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost kod razina izloženosti koje nisu klinički značajne (vidjeti dio 5.3). Nema podataka ili postoje samo ograničeni podaci o primjeni flutikazonfuroata i vilanteroltrifenatata u trudnica.

Primjenu flutikazonfuroata/vilanterola u trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od svih mogućih rizika za plod.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju flutikazonfuroata ili vilanteroltrifenatata i/ili njihovih metabolita u majčino mlijeko. Međutim, u majčinu su mlijeku otkriveni drugi kortikosteroidi i beta$_2$-agonisti (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje flutikazonfuroatom/vilanterolom, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete te korist liječenja za majku.

Plodnost

Nema podataka o učinku na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na utjecaj flutikazonfuroata/vilanteroltrifenatata na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Flutikazonfuroat ili vilanterol ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Za utvrđivanje učestalosti nuspojava povezanih s flutikazonfuroatom/vilanterolom upotrijebljeni su podaci iz velikih kliničkih ispitivanja u bolesnika s astmom i KOPB-om. U kliničkom razvojnom programu obuhvaćeno je ukupno 7034 bolesnika s astmom radi objedinjene procjene nuspojava. U kliničkom razvojnom programu za objedinjenu procjenu nuspojava kod KOPB-a uključeno je ukupno 6237 bolesnika.

Najčešće prijavljivane nuspojave kod primjene flutikazonfuroata i vilanterola bile su glavobolja i nazofaringitis. Uz iznimku pneumonije i fraktura, sigurnosni profil bio je sličan u bolesnika s astmom i u onih s KOPB-om. Pneumonija i frakture su tijekom kliničkih ispitivanja češće zabilježene u bolesnika s KOPB-om.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000).
Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava(e)	Učestalost
Infekcije i infestacije	pneumonija* infekcija gornjih dišnih puteva bronhitis gripa kandidijaza usne šupljine i grla	često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, angioedem, osip i urtikariju	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja tremor	vrlo često rijetko
Poremećaji oka	zamućen vid (vidjeti dio 4.4)	manje često
Srčani poremećaji	ekstrasistole palpitacije tahikardija	manje često rijetko rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nazofaringitis bol u usnoj šupljini i ždrijelu sinusitis faringitis rinitis kašalj disfonija paradoksalni bronhospazam	vrlo često često rijetko
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija bol u leđima frakture** mišićni spazmi	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često

*, ** Vidjeti u nastavku "Opis odabranih nuspojava"

Opis odabranih nuspojava

**Pneumonija* (vidjeti dio 4.4)

U objedinjenoj analizi dvaju replikacijskih jednogodišnjih ispitivanja u bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om (srednja vrijednost FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora pri probiru bila je 45% predviđene vrijednosti, uz standardnu devijaciju (SD) od 13%) koji su u prethodnoj godini doživjeli

egzacerbaciju bolesti (n = 3255), broj događaja pneumonije na 1000 bolesnik-godina iznosio je 97,9 u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma, 85,7 u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma i 42,3 u skupini koja je primala vilanterol od 22 mikrograma. Broj događaja teške pneumonije na 1000 bolesnik-godina iznosio je 33,6 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma, 35,5 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma i 7,6 za vilanterol od 22 mikrograma, dok je broj događaja ozbiljne pneumonije iznosio 35,1 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma, 42,9 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma te 12,1 za vilanterol od 22 mikrograma. Naposljetku, incidencija pneumonije sa smrtnim ishodom prilagođena s obzirom na izloženost iznosila je 8,8 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma u usporedbi s 1,5 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma te 0 za vilanterol od 22 mikrograma.

U placebom kontroliranom ispitivanju (SUMMIT) u ispitanika s umjerenim KOPB-om (srednji postotak FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora pri probiru iznosio je 60%, SD = 6%) i kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti, incidencija pneumonije uz flutikazonfuroat/vilanterol, flutikazonfuroat, vilanterol odnosno placebo bila je sljedeća: nuspojave (6%, 5%, 4%, 5%); ozbiljne nuspojave (3%, 4%, 3%, 3%), smrtni slučajevi tijekom liječenja za koje je utvrđeno da su uzrokovani pneumonijom (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%). Stope događaja prilagođene za izloženost (na 1000 godina liječenja) iznosile su: nuspojave (39,5; 42,4; 27,7; 38,4), ozbiljne nuspojave (22,4; 25,1; 16,4; 22,2), smrtni slučajevi tijekom liječenja za koje je utvrđeno da su uzrokovani pneumonijom (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

U objedinjenoj analizi 11 ispitivanja u bolesnika s astmom (7034 bolesnika), incidencija pneumonije na 1000 bolesnik-godina iznosila je 18,4 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma u usporedbi s 9,6 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma te 8,0 u placebo skupini.

***Frakture*

U dva 12-mjesečna replikacijska ispitivanja u kojima je sudjelovalo ukupno 3255 bolesnika s KOPB-om, ukupna incidencija fraktura kostiju bila je niska u svim liječenim skupinama, s time da je incidencija bila viša u svim skupinama u kojima su bolesnici primali Relvar Ellipta (2%) nego u skupinama koje su primale vilanterol od 22 mikrograma (<1%). Premda je u skupinama koje su primale Relvar Ellipta fraktura bilo više nego u skupinama koje su primale vilanterol od 22 mikrograma, frakture koje se u pravilu povezuju s primjenom kortikosteroida (npr. kompresivni prijelomi torako-lumbalnih kralježaka, frakture kuka i zglobne čašice) zabilježene su u <1% ispitanika i u skupinama koje su primale Relvar Ellipta i u onima koje su primale vilanterol.

U ispitivanju SUMMIT incidencija svih događaja fraktura uz flutikazonfuroat/vilanterol, flutikazonfuroat, vilanterol odnosno placebo iznosila je 2% u svakoj skupini, dok je za frakture koje se obično povezuju s inhalacijskim kortikosteroidima iznosila manje od 1% u svakoj skupini. Stope prilagođene za izloženost (na 1000 godina liječenja) za sve događaje fraktura iznosile su 13,6; 12,8; 13,2 odnosno 11,5, dok su za frakture koje se obično povezuju s inhalacijskim kortikosteroidima iznosile 3,4; 3,9; 2,4 odnosno 2,1.

U objedinjenoj analizi 11 ispitivanja u bolesnika s astmom (7034 bolesnika) incidencija fraktura bila je <1%, a u pravilu su bile povezane s traumom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Predoziranje flutikazonfuroatom/vilanterolom može izazvati znakove i simptome uslijed djelovanja pojedinih sastojaka lijeka, uključujući znakove i simptome zabilježene kod predoziranja drugim beta$_2$-agonistima i sukladne poznatim učincima razreda inhalacijskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.4).

Liječenje

Nema posebne terapije za predoziranje flutikazonfuroatom/vilanterolom. Ako dođe do predoziranja, treba pratiti bolesnika i primijeniti odgovarajuće potporne mjere liječenja.

Primjenu kardioselektivnih beta-blokatora treba razmotriti samo kod teških klinički manifestnih učinaka predoziranja vilanterolom koji ne reagiraju na potporne mjere liječenja. Kardioselektivni beta-blokatori moraju se primjenjivati uz oprez u bolesnika s bronhospazmom u anamnezi.

Daljnje zbrinjavanje mora biti u skladu s kliničkim indikacijama ili preporukama referentnog centra za trovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antikolinergika, ATK oznaka: R03AK10.

Mehanizam djelovanja

Flutikazonfuroat i vilanterol predstavljaju dvije skupine lijekova (sintetički kortikosteroid i dugodjelujući selektivni agonist beta$_2$-receptora).

Farmakodinamički učinci

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat je sintetički trifluorirani kortikosteroid s jakim protuupalnim djelovanjem. Točan mehanizam djelovanja putem kojega flutikazonfuroat utječe na simptome astme i KOPB-a nije poznat. Pokazalo se da kortikosteroidi imaju širok spektar djelovanja na više tipova stanica (npr. na eozinofile, makrofage, limfocite) i posrednika (npr. na citokine i kemokine koji sudjeluju u upali).

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat je dugodjelujući selektivni agonist beta$_2$-adrenergičkih receptora. Farmakološki učinci agonista beta$_2$-adrenoreceptora, uključujući vilanteroltrifenatat, barem se djelomično mogu pripisati stimulaciji unutarstanične adenilat ciklaze, enzima koji katalizira pretvorbu adenozin trifosfata (ATP) u 3',5'-ciklički adenozin monofosfat (ciklički AMP). Povećane razine cikličkog AMP-a uzrokuju opuštanje glatkih mišića bronha te inhibiraju otpuštanje medijatora iz stanica, osobito iz mastocita, a koji sudjeluju u reakcijama neposredne preosjetljivosti.

Između kortikosteroida i dugodjelujućih beta$_2$-agonista dolazi i do molekularnih interakcija, pri čemu steroidi aktiviraju gene za ekspresiju beta$_2$-receptora te tako povećavaju broj i osjetljivost tih receptora, dok dugodjelujući beta$_2$-agonisti pripremaju glukokortikoidni receptor za aktivaciju ovisnu o steroidima te pospješuju ulaz kompleksa glukokortikoida i glukokortikoidnog receptora u staničnu jezgru. Sinergijski učinak ovih lijekova dovodi do pojačanog protuupalnog djelovanju, što je dokazano *in vitro* i *in vivo* na nizu upalnih stanica bitnih za patofiziologiju i astme i KOPB-a. U

mononuklearnim stanicama periferne krvi ispitanika s KOPB-om primijećen je jači protuupalni učinak u prisutnosti kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol u usporedbi s prisutnošću samo flutikazonfuroata pri koncentracijama koje se postižu primjenom kliničkh doza. Pojačan protuupalni učinak dugodjelujućeg beta$_2$-agonista bio je sličan učinku postignutom primjenom drugih kombinacija inhalacijskog kortikosteroida/dugodjelujućeg beta$_2$-agonista.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Astma

U tri randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III (HZA106827, HZA106829 i HZA106837) različitih trajanja ocjenjivala se sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola u odraslih osoba i adolescenata s trajnom astmom. Svi su ispitanici primjenjivali inhalacijski kortikosteroid s ili bez dugodjelujućeg beta$_2$-agonista tijekom najmanje 12 tjedana prije 1. posjete. U ispitivanju HZA106837 svi su ispitanici imali barem jednu egzacerbaciju koja je zahtijevala liječenje peroralnim kortikosteroidima unutar godine dana prije 1. posjeta. Ispitivanje HZA106827 trajalo je 12 tjedana, a njime se ocjenjivala djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma [n=201] i flutikazonfuroata od 92 mikrograma [n=205] u usporedbi s placebom [n=203] (svi su se primjenjivali jedanput na dan). Ispitivanje HZA106829 trajalo je 24 tjedna, a njime se ocjenjivala djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola od 184/22 mikrograma [n=197] i flutikazonfuroata od 184 mikrograma [n=194], oba jedanput na dan, u usporedbi s flutikazonpropionatom od 500 mikrograma dvaput na dan [n=195].

U ispitivanjima HZA106827/HZA106829 dvije primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su promjena od početne najniže vrijednosti (prije primjene brohnodilatatora i prije uzimanja lijeka) FEV_1 pri kliničkom posjetu na kraju terapijskog razdoblja u svih ispitanika te ponderirana srednja vrijednost FEV_1 mjerenog serijski u razdoblju od 0-24 sata nakon uzimanja lijeka, izračunata u podskupini ispitanika na kraju terapijskog razdoblja. Promjena od početnog postotka 24-satnih razdoblja bez primjene terapije za olakšanje simptoma tijekom liječenja bila je sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom. Rezultati za primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u tim ispitivanjima opisani su u Tablici 1.

Tablica 1 – Rezultati primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda u ispitivanjima HZA106827 i HZA106829

Br. ispitivanja	**HZA106829**		**HZA106827**	
Terapijska doza FF/VI* (u mikrogramima)	FF/VI 184/22 jedanput na dan naspram FF 184 jedanput na dan	FF/VI 184/22 jedanput na dan naspram FP 500 dvaput na dan	FF/VI 92/22 jedanput na dan naspram FF 92 jedanput na dan	FF/VI 92/22 jedanput na dan naspram placebo jedanput na dan
Promjena početne najniže vrijednosti FEV_1 u odnosu na zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF)				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Ponderirane srednje vrijednosti FEV_1 mjerene serijski u razdoblju od 0-24 sata nakon uzimanja lijeka				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Promjena u postotku 24-satnih razdoblja bez terapije za olakšanje simptoma od početne vrijednosti				
Terapijska razlika	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%

Br. ispitivanja	**HZA106829**		**HZA106827**	
P vrijednost (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)
Promjena u postotku 24-satnih razdoblja bez simptoma od početne vrijednosti				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Promjena u jutarnjem vršnom protoku zraka u ekspiriju prijepodne od početne vrijednosti				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Promjena u poslijepodnevnom vršnom protoku zraka u ekspiriju poslijepodne od početne vrijednosti				
Terapijska razlika P vrijednost (95% CI)	30,7 l/min p<0,001 (22,5; 38,9)	26,2 l/min p<0,001 (18,0; 34,3)	12,3 l/min p<0,001 (5,8; 18,8)	28,2 l/min p<0,001 (21,7; 34,8)

**FF/VI = flutikazonfuroat/vilanterol*

U ispitivanju HZA106837 trajanje liječenja je variralo (od najmanje 24 tjedna do najviše 76 tjedana, s time da je većina ispitanika liječena najmanje 52 tjedna). U ispitivanju HZA106837 ispitanici su randomizirani da primaju flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma [n=1009] ili flutikazonfuroat od 92 mikrograma [n=1010], oba jedanput na dan. U ispitivanju HZA106837 primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve teške egzacerbacije astme. Teška egzacerbacija astme definirana je kao pogoršanje astme koje zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida tijekom najmanje 3 dana ili hospitalizaciju ili posjet hitnoj službi zbog astme koja je zahtijevao primjenu sistemskih kortikosteroida. Prilagođena srednja vrijednost promjene najniže vrijednosti FEV_1 od početne također je ocijenjena kao sekundarna mjera ishoda.

U ispitivanju HZA106837 rizik od teške egzacerbacije astme u bolesnika koji primaju flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma smanjen je za 20% u usporedbi s primjenom samo flutikazonfuroata od 92 mikrograma (omjer hazarda 0,795, p=0,036 95% CI 0,642; 0,985). Stopa teških egzacerbacija astme po bolesniku po godini iznosila je 0,19 u skupini koja je primala flutikazonfuroat od 92 mikrograma (približno 1 svakih 5 godina) i 0,14 u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma (približno 1 svakih 7 godina). Omjer stope egzacerbacije za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma iznosio je 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). To predstavlja 25-postotno smanjenje stope teških egzacerbacija astme u ispitanika liječenih flutikazonfuroatom/vilanterolom od 92/22 mikrograma u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma (p=0,014). 24-satni bronhodilatacijski učinak flutikazonfuroata/vilanterola održan je tijekom jednogodišnjeg razdoblja liječenja bez znakova smanjene djelotvornosti (bez tahifilaksije). Flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma dosljedno je pokazivao poboljšanje od 8 ml do 95 ml u najnižoj vrijednosti FEV_1 u 12., 36. i 52. tjednu te u trenutku postizanja mjere ishoda, u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma (p<0,001 95% CI 52, 126 ml u trenutku postizanja mjere ishoda). U 44% bolesnika u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma bolest je na kraju liječenja bila dobro kontrolirana (ACQ7 ≤0,75), a isto je zabilježeno u 36% ispitanika u skupini koja je primala flutikazonfuroat od 92 mikrograma (p<0,001 95% CI 1,23; 1,82).

Ispitivanja u odnosu na kombinacije salmeterola/flutikazonpropionata

U 24-tjednom ispitivanju (HZA113091) s odraslim osobama i adolescentima s nekontroliranom trajnom astmom, i flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma jedanput na dan uvečer i salmeterol/ flutikazonpropionat od 50/250 mikrograma dvaput na dan doveli su do poboljšanja plućne

funkcije u odnosu na početnu vrijednost. Prilagođena srednja terapijska povećanja ponderirane srednje vrijednosti 24-satnog FEV_1 od 341 ml (flutikazonfuroat/vilanterol) i 377 ml (salmeterol/ flutikazonpropionat) u odnosu na početnu vrijednost pokazala su ukupno poboljšanje plućne funkcije tijekom 24 sata kod obje terapije. Prilagođena srednja vrijednost terapijskih razlika od 37 ml između skupina nije bila statistički značajna (p=0,162). Što se tiče najniže srednje vrijednosti FEV_1, ispitanici u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol ostvarili su promjenu od 281 ml (srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata) od početne vrijednosti, a ispitanici u skupini koja je primala salmeterol/flutikazonpropionat ostvarili su promjenu od 300 ml; (razlika u prilagođenoj srednjoj vrijednosti od 19 ml (95% CI: -0,073; 0,034) nije bila statistički značajna (p=0,485)).

Randomizirano, dvostruko slijepo, 24-tjedno istraživanje paralelnih skupina (201378) provedeno je kako bi se demonstrirala neinferiornost (koristeći mjeru od – 100 ml za FEV_1) flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrograma jedanput na dan i salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrograma dvaput na dan u odraslih i adolescenata s dobro kontroliranom astmom nakon 4 tjedna otvorenog primanja salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrograma dvaput na dan (N=1504). Ispitanici randomizirani na flutikazonfuroat/vilanterol primijenjen jedanput na dan održali su plućnu funkciju usporedivu s ispitanicima randomiziranima na salmeterol/flutikazonpropionat primijenjen dvaput na dan [razlika u najnižoj vrijednosti FEV_1 od +19 ml (95% CI: -11, 49)].

Nisu provedena usporedna ispitivanja sa salmeterolom/flutikazonpropionatom niti drugim kombinacijama inhalacijskog kortikosteroida/dugodjelujućeg $beta_2$-agonista kojima bi se primjereno usporedili učinci na egzacerbacije astme.

Monoterapija flutikazonfuroatom

U 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (FFA112059) ocjenjivale su se sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata od 92 mikrograma jedanput na dan [n=114] i flutikazonpropionata od 250 mikrograma dvaput na dan [n=114] u odnosu na placebo [n=115] u odraslih osoba i adolescenata s trajnom astmom. Svi su ispitanici prethodno morali primati stabilnu dozu inhalacijskog kortikosteroida najmanje 4 tjedna prije 1. posjeta (posjeta probira), a primjena dugodjelujućih $beta_2$-agonista nije bila dopuštena unutar 4 tjedna od 1. posjeta. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena od početne najniže vrijednosti (prije primjene bronhodilatatora i prije uzimanja lijeka) FEV_1 pri kliničkom posjetu na kraju terapijskog razdoblja. Promjena u postotku 24-satnih razdoblja bez terapije za olakšanje simptoma tijekom 24-tjednog terapijskog razdoblja bila je sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom. Nakon 24 tjedna, primjena flutikazonfuroata povećala je najnižu vrijednost FEV_1 za 146 ml (95% CI 36, 257 ml, p=0,009), a primjena flutikazonpropionata za 145 ml (95% CI 33, 257 ml, p=0,011) u odnosu na placebo. Primjena flutikazonfuroata povećala je postotak 24-satnih razdoblja bez terapije za 14,8% (95% CI 6,9; 22,7, p<0,001), a primjena flutikazonpropionata za 17,9% (95% CI 10,0; 25,7, p<0,001) u odnosu na placebo.

Provokacijsko ispitivanje s alergenima

Bronhoprotektivni učinak flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma na rani i kasni astmatički odgovor na inhalirani alergen ocijenjen je u placebom kontroliranom, četverosmjernom križnom ispitivanju ponovljenih doza (HZA113126) u bolesnika s blagom astmom. Bolesnici su randomizirani da primaju flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma, flutikazonfuroat od 92 mikrograma, vilanterol od 22 mikrograma ili placebo jedanput na dan tijekom 21 dana, nakon čega je uslijedila provokacija alergenom sat vremena nakon uzimanja posljednje doze lijeka. Alergeni su bili kućne grinje, ljuskice mačje kože ili pelud breze, a odabir se temeljio na individualnim rezultatima testova probira. Serijska mjerenja vrijednosti FEV_1 uspoređena su s vrijednostima prije provokacije alergenom izmjerenima nakon inhalacije fiziološke otopine (početna vrijednost). Ukupno je najbolji učinak na rani astmatički odgovor zabilježen kod primjene flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma u usporedbi s flutikazonfuroatom od 92 mikrograma ili vilanterolom od 22 mikrograma primijenjene samostalno. I flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma i flutikazonfuroat od 92 mikrograma praktički su iskorijenili kasni astmatički odgovor u odnosu na vilanterol primijenjen samostalno.

Flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma pružio je značajno veću zaštitu od bronhalne hiperreaktivnosti izazvane alergenom u usporedbi s monoterapijom flutikazonfuroatom odnosno vilanterolom, kako je ocijenjeno 22. dana provocirajućim metakolinskim testom.

Ispitivanje bronhoprotektivnog učinka i učinka na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Bronhoprotektivni učinak i učinak na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kod primjene flutikazonfuroata u odnosu na flutikazonpropionat ili budezonid ocjenjivali su se u placebom kontroliranom križnom ispitivanju ponovljenih doza koje su se postupno povećavale (203162), provedenom u 54 odrasla bolesnika koji su u anamnezi imali astmu, čija su obilježja bila hiperresponzivnost dišnih putova i $FEV_1 \geq 65\%$ predviđene vrijednosti. Bolesnici su bili randomizirani za sudjelovanje u jednom ili dvama razdobljima liječenja, koja su se sastojala od pet 7-dnevnih faza tijekom kojih se postupno povećavala doza flutikazonfuroata (25, 100, 200, 400, 800 mikrograma na dan), flutikazonpropionata (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrograma na dan), budezonida (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrograma na dan) ili placeba. Nakon svake faze povećavanja doze ocjenjivali su se bronhoprotektivni učinak na temelju hiperresponzivnosti dišnih putova pri izlaganju adenozin-5'-monofosfatu (AMP) (provokacijska koncentracija koja uzrokuje pad vrijednosti FEV_1 za $\geq 20\%$ [AMP PC20]) te 24-satna ponderirana srednja vrijednost kortizola u plazmi.

Ukupno su u svim rasponima odobrenih terapijskih doza za astmu vrijednosti AMP PC20 (mg/ml) i supresije kortizola (%) iznosile: 81 - 116 mg/ml odnosno 7% - 14% za flutikazonfuroat (100 - 200 mikrograma na dan), 20 - 76 mg/ml odnosno 7% - 50% za flutikazonpropionat (200 - 2000 mikrograma na dan) te 24 - 54 mg/ml odnosno 13% - 44% za budezonid (400 - 1600 mikrograma na dan).

Kronična opstruktivna plućna bolest

Klinički razvojni program za bolesnike s KOPB-om obuhvaćao je jedno 12-tjedno (HZC113107), dva 6-mjesečna (HZC112206, HZC112207), dva jednogodišnja ispitivanja (HZC102970, HZC102871) i jedno ispitivanje koje je trajalo > 1 godine (SUMMIT). Navedena su ispitivanja bila randomizirana kontrolirana ispitivanja u bolesnika kojima je klinički dijagnosticiran KOPB. Ta su ispitivanja obuhvaćala mjerenje plućne funkcije, dispneje te umjerenih i teških egzacerbacija.

Šestomjesečna ispitivanja

Ispitivanja HZC112206 i HZC112207 bila su 24-tjedna randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama kojima se uspoređivao učinak kombinacije s učinkom vilanterola i flutikazonfuroata primijenjenih samostalno te učinkom placeba. Ispitivanjem HZC112206 ocjenjivala se djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola od 46/22 mikrograma [n=206] i flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma [n=206] u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma [n=206], vilanterol od 22 mikrograma [n=205] i placebo [n = 207] (svi su se primjenjivali jedanput na dan). Ispitivanjem HZC112207 ocjenjivala se djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma [n=204] i flutikazonfuroata/vilanterola od 184/22 mikrograma [n=205] u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma [n=204], flutikazonfuroat od 184 mikrograma [n=203] i vilanterol od 22 mikrograma [n=203] te placebo [n = 205] (svi su se primjenjivali jedanput na dan).

Svi su bolesnici morali biti pušači sa stažem od najmanje 10 kutija-godina; imati omjer FEV_1/FVC nakon uzimanja salbutamola od najviše 0,70; FEV_1 nakon uzimanja salbutamola od najviše 70% predviđene vrijednosti te rezultat dispneje ≥2 (na ljestvici od 0-4) prema modificiranoj MRC ljestvici pri probiru. U ispitivanjima HZC112206 i HZC112207 na probiru je srednja vrijednost FEV_1 prije primjene bronhodilatatora iznosila 42,6% odnosno 43,6% predviđene vrijednosti, a srednja vrijednost reverzibilnosti 15,9% odnosno 12,0%. Dvije primarne mjere ishoda u oba ispitivanja bile su ponderirana srednja vrijednost FEV_1 mjerena od 0-4 sata nakon primjene doze 168. dana te promjena od početne najniže vrijednosti FEV_1 prije uzimanja lijeka 169. dana.

U objedinjenoj analizi obaju ispitivanja flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma pokazao je klinički značajna poboljšanja plućne funkcije. 169. dana flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma povećao je prilagođenu najnižu srednju vrijednost FEV_1 za 129 ml (95% CI: 91, 167 ml, p<0,001), a vilanterol za 83 ml (95% CI: 46, 121 ml, p<0,001) u odnosu na placebo. Flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma povećao je najnižu vrijednost FEV_1 za 46 ml u odnosu na vilanterol (95% CI: 8, 83 ml, p= 0,017). 168. dana flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma povećao je prilagođenu srednju vrijednost ponderiranog srednjeg FEV_1 mjerenog od 0-4 sata za 193 ml (95% CI: 156, 230 ml, p<0,001), a vilanterol za 145 ml (95% CI: 108, 181 ml, p<0,001) u odnosu na placebo. Flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma povećao je prilagođenu srednju vrijednost ponderiranog srednjeg FEV_1 mjerenog od 0-4 sata za 148 ml u odnosu na flutikazonfuroat primijenjen samostalno (95% CI: 112, 184 ml, p< 0,001).

12-mjesečna ispitivanja

Ispitivanja HZC102970 i HZC102871 bila su 52-tjedna randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s paralelnim skupinama kojima se uspoređivao učinak flutikazonfuroata/vilanterola od 184/22 mikrograma, flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma i flutikazonfuroata/vilanterola od 46/22 mikrograma s vilanterolom od 22 mikrograma (svi su se primjenjivali jedanput na dan) na godišnju stopu umjerenih/teških egzacerbacija u ispitanika s KOPB-om koji su bili pušači sa stažem od najmanje 10 kutija-godina i koji su imali omjer FEV_1/FVC nakon uzimanja salbutamola od najviše 0,70, vrijednost FEV_1 nakon uzimanja salbutamola od najviše 70% predviđene vrijednosti te ≥ 1 dokumentirane egzacerbacije KOPB-a koja je zahtijevala terapiju antibioticima i/ili peroralnim kortikosteroidima ili hospitalizaciju u razdoblju od 12 mjeseci prije 1. posjeta. Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa umjerenih i teških egzacerbacija. Umjerene/teške egzacerbacije definirane su kao pogoršanje simptoma koje je zahtijevalo liječenje peroralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili hospitalizaciju. Oba su ispitivanja imala razdoblje prilagodbe od 4 tjedna, tijekom kojega su svi ispitanici otvoreno primali salmeterol/flutikazonpropionat od 50/250 mikrograma dvaput na dan kako bi se standardizirala farmakoterapija za KOPB i stabilizirala bolest prije randomizacije za primjenu lijeka u slijepom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Prije razdoblja prilagodbe svi su ispitanici prestali koristiti prethodne lijekove za liječenje KOPB-a, osim kratkodjelujućih bronhodilatatora. Istodobna primjena dugodjelujućih inhalacijskih bronhodilatatora ($beta_2$-agonista i antikolinergika), lijekova s kombinacijom ipratropija/salbutamola, peroralnih $beta_2$-agonista i teofilina nije bila dopuštena tijekom liječenja. Primjena peroralnih kortikosteroida i antibiotika bila je dopuštena za akutno liječenje egzacerbacija KOPB-a, uz posebne smjernice za primjenu. Ispitanici su po potrebi uzimali salbutamol tijekom čitavog trajanja obaju ispitivanja.

Rezultati obaju ispitivanja pokazali su da je liječenje flutikazonfuroatom/vilanterolom od 92/22 mikrograma jedanput na dan rezultiralo nižom godišnjom stopom umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a u odnosu na vilanterol (Tablica 2).

Tablica 2: Analiza stopa egzacerbacija nakon 12 mjeseci liječenja

Mjera ishoda	HZC102970		HZC102871		HZC102970 i HZC102871 zajedno	
	Vilanterol (n=409)	Flutikazon furoat/ vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	Flutikazon furoat / vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	Flutikazon furoat / vilanterol 92/22 (n=806)
Umjerene i teške egzacerbacije						
Prilagođena srednja vrijednost godišnje stope	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Omjer naspram VI 95% CI p-vrijednost % smanjenja (95% CI)		0,79 (0,64;0,97) 0,024 21 (3, 36)		0,66 (0,54; 0,81) <0,001 34 (19, 46)		0,73 (0,63; 0,84) <0,001 27 (16, 37)
Apsolutna razlika u godišnjem broju naspram VI (95% CI)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Vrijeme do prve egzacerbacije: Omjer rizika (95% CI) % smanjenja rizika p-vrijednost		0,80 (0,66; 0,99) 20 0,036		0,72 (0,59; 0,89) 28 0,002		0,76 (0,66; 0,88) 24 p<0,001

U objedinjenoj analizi ispitivanja HZC102970 i HZC102871 u 52. tjednu usporedba flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma i vilanterola od 22 mikrograma pokazala je poboljšanje u prilagođenoj srednjoj najnižoj vrijednosti FEV_1 (42 ml 95% CI: 19, 64 ml, p<0,001). 24-satni bronhodilatacijski učinak flutikazonfuroata/vilanterola održan je od prve doze do kraja jednogodišnjeg razdoblja liječenja bez znakova smanjene djelotvornosti (bez tahifilaksije).

Promatrajući oba ispitivanja zajedno, ukupno je 2009 (62%) bolesnika prilikom probira imalo kardiovaskularne bolesti u anamnezi/čimbenika rizika za te bolesti. Incidencija kardiovaskularnih bolesti/čimbenika rizika bila je slična u svim terapijskim skupinama, a bolesnici su najčešće patili od hipertenzije (46%), hiperkolesterolemije (29%) i šećerne bolesti (12%). Slični učinci na smanjenje incidencije umjerenih i teških egzacerbacija zabilježeni su u toj podskupini u odnosu na ukupnu populaciju. U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima u anamnezi/čimbenicima rizika za te bolesti, primjena flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma rezultirala je značajno nižom godišnjom stopom umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a u odnosu na vilanterol (prilagođene srednje godišnje stope od 0,83 odnosno 1,18, smanjenje od 30% (95% CI 16, 42%, p<0,001)). Pri usporedbi flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma i vilanterola od 22 mikrograma i u ovoj su podskupini zabilježena poboljšanja prilagođene srednje najniže vrijednosti FEV_1 u 52. tjednu (44 ml 95% CI: 15, 73 ml, (p=0,003)).

Ispitivanja u trajanju > 1 godine

Ispitivanje SUMMIT bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje sa 16 485 ispitanika, u kojemu se ocjenjivao učinak flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma

na preživljenje u usporedbi s placebom. Primarna mjera ishoda bila je smrt zbog bilo kojeg uzroka, dok su sekundarnu mjeru ishoda činili objedinjeni kardiovaskularni događaji (smrt tijekom liječenja zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda, moždani udar, nestabilna angina ili tranzitorna ishemijska ataka).

Prije randomizacije ispitanici su morali prekinuti primjenu lijekova za KOPB koje su uzimali na početku ispitivanja, a koji su uključivali dugodjelujuće bronhodilatatore u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima (28%), samostalno primjenjivane dugodjelujuće bronhodilatatore (11%) i samostalno primjenjivane inhalacijske kortikosteroide (4%). Ispitanici su potom randomizirani za primanje flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma, flutikazonfuroata od 92 mikrograma, vilanterola od 22 mikrograma ili placeba i liječeni tijekom srednjeg razdoblja od 1,7 godina (SD=0,9 godina).

Ispitanici su imali umjereni KOPB (srednji postotak FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora pri probiru iznosio je 60% [SD = 6%]) te kardiovaskularnu bolest u anamnezi ili povećan rizik od kardiovaskularne bolesti. U razdoblju od 12 mjeseci prije početka ispitivanja, 61% ispitanika nije prijavilo egzacerbacije KOPB-a, dok je 39% ispitanika prijavilo ≥ 1 umjerene/teške egzacerbacije KOPB-a.

Smrt zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 6,0% uz flutikazonfuroat/vilanterol, 6,7% uz placebo, 6,1% uz flutikazonfuroat te 6,4% uz vilanterol. Smrt zbog bilo kojeg uzroka na 100 bolesnik-godina (%/god.) prilagođena za izloženost iznosila je 3,1%/god. uz flutikazonfuroat/vilanterol, 3,5%/god. uz placebo, 3,2%/god. uz flutikazonfuroat te 3,4%/god. uz vilanterol. Rizik od smrti kod primjene flutikazonfuroata/vilanterola nije se značajno razlikovao od rizika uz primjenu placeba (HR: 0,88; 95% CI: 0,74 do 1,04; p=0,137), flutikazonfuroata (HR: 0,96; 95% CI: 0,81 do 1,15; p=0,681) ili vilanterola (HR: 0,91; 95% CI: 0,77 do 1,09; p=0,299).

Rizik od objedinjenog kardiovaskularnog događaja uz primjenu flutikazonfuroata/vilanterola nije se značajno razlikovao od rizika uz primjenu placeba (HR: 0,93; 95% CI: 0,75 do 1,14), flutikazonfuroata (HR: 1,03; 95% CI: 0,83 do 1,28) ili vilanterola (HR: 0,94; 95% CI: 0,76 do 1,16).

Ispitivanja u odnosu na kombinacije salmeterola/flutikazonpropionata

U 12-tjednom ispitivanju bolesnika s KOPB-om i flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma jedanput na dan ujutro i salmeterol/flutikazonpropionat 50/500 mikrograma dvaput na dan doveli su do poboljšanja plućne funkcije u odnosu na početnu vrijednost. Prilagođena srednja terapijska povećanja ponderirane srednje vrijednosti 24-satnog FEV_1 od 130 ml (flutikazonfuroat/vilanterol) odnosno 108 ml (salmeterol/flutikazonpropionat) u odnosu na početnu vrijednost pokazala su ukupno poboljšanje plućne funkcije tijekom 24 sata kod obje terapije. Prilagođena srednja vrijednost terapijskih razlika od 22 ml (95% CI: -18, 63 ml) između skupina nije bila statistički značajna (p=0,282). Prilagođena srednja promjena najniže vrijednosti FEV_1 85. dana od početne vrijednosti iznosila je 11 ml u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol te 88 ml u skupini koja je primala salmeterol/flutikazonpropionat; razlika od 23 ml (95% CI: -20, 66) između terapijskih skupina nije bila ni klinički ni statistički značajna (p=0,294).
Nisu provedena usporedna ispitivanja sa salmeterolom/flutikazonpropionatom niti drugim poznatim bronhodilatatorima kojima bi se primjereno usporedili učinci na egzacerbacije KOPB-a.

Pedijatrijska populacija

Astma

Djelotvornost i sigurnost flutikazonfuroata/vilanterola primijenjenih jedanput na dan u odnosu na flutikazonfuroat primijenjen jedanput na dan u liječenju astme kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 11 godina ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 1 tjedna (HZA107116) koje je uključivalo 673 bolesnika s nekontroliranom astmom liječenih inhalacijskim kortikosteroidima.

Svi su ispitanici primali stabilnu terapiju za astmu (kratkodjelujući inhalacijski beta-agonist ili kratkodjelujući inhalacijski antagonist muskarinskih receptora plus inhalacijski kortikosteroid) tijekom najmanje 4 tjedna prije 1. posjeta. Bolesnici su uz postojeću terapiju za astmu i dalje imali simptome (tj. astma im nije bila kontrolirana).
Ispitanici su bili liječeni flutikazonfuroatom/vilanterolom od 46/22 mikrograma (337 bolesnika) ili flutikazonfuroatom od 46 mikrograma (336 bolesnika). U dva se bolesnika (po jednog iz svake skupine) djelotvornost nije mogla ocijeniti.
Primarna mjera ishoda bila je prosječna promjena jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka zraka (engl. *peak expiratory flow*, PEF) prije primjene lijeka (tj. kad je koncentracija lijeka najniža) od 1. do 12. tjedna razdoblja liječenja u odnosu na početnu vrijednost, što se svakodnevno bilježilo u elektronički dnevnik bolesnika (razlika između flutikazonfuroata/vilanterola i flutikazonfuroata).
Promjena početnog postotka 24-satnih razdoblja bez primjene terapije za olakšanje simptoma od 1. do 12. tjedna razdoblja liječenja bila je sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom za populaciju ispitanika u dobi od 5 do 11 godina. Nisu zabilježene razlike u djelotvornosti između flutikazonfuroata/vilanterola od 46/22 mikrograma i flutikazonfuroata od 46 mikrograma (Tablica 3).
U ovom ispitivanju nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi.
Po završetku ispitivanja HZA107116 utvrđene su neke nedoumice u svezi s provedbom ispitivanja na dvama ispitivačkim mjestima, koje su se odnosile na ukupno 4 randomizirana bolesnika (n=1 bolesnik koji je primao flutikazonfuroat/vilanterol od 46/22 mikrograma, n=3 bolesnika koja su primala flutikazonfuroat od 46 mikrograma). Provedena je dodatna *post-hoc* analiza iz koje su bila isključena ta 4 bolesnika.
Rezultati te analize (Tablica 3) u skladu su s onima unaprijed definirane analize.

Tablica 3: Rezultati za primarnu mjeru ishoda i sekundarnu mjeru ishoda sa statističkom snagom (dodatna *post-hoc* analiza)

Razdoblje od 1. do 12. tjedna	Flutikazonfuroat/vilanterol* n=335	Flutikazonfuroat* n=332
Primarna mjera ishoda		
Promjena početne vrijednosti jutarnjeg PEF-a (l/min)		
Srednja vrijednost (LS) promjene (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Razlika između liječenja (flutikazonfuroat/ vilanterol naspram flutikazonfuroata) (95% CI), p-vrijednost	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom		
Promjena postotka 24-satnih razdoblja bez primjene terapije za olakšanje simptoma od početne vrijednosti		
Srednja vrijednost (LS) promjene (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Razlika između liječenja (flutikazonfuroat/ vilanterol naspram flutikazonfuroata) (95% CI), p-vrijednost	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Bolesnici su primali flutikazonfuroat/vilanterol od 46/22 mikrograma jedanput na dan ili flutikazonfuroat od 46 mikrograma jedanput na dan.
LS = metoda najmanjih kvadrata; SE = standardna pogreška; CI = interval pouzdanosti; n = broj sudionika u analizi (ukupna populacija predviđena za liječenje: 337 za flutikazonfuroat/vilanterol odnosno 336 za flutikazonfuroat).

Kronična opstruktivna plućna bolest

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Relvar Ellipta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost flutikazonfuroata i vilanterola primijenjenih inhalacijom u obliku flutikazonfuroata/vilanterola u prosjeku je iznosila 15,2% odnosno 27,3%. Oralna bioraspoloživost flutikazonfuroata i vilanterola bila je niska, u prosjeku 1,26% odnosno <2%. S obzirom na tu nisku bioraspoloživost, sistemska izloženost flutikazonfuroatu i vilanterolu nakon inhalacijske primjene prvenstveno je posljedica apsorpcije inhaliranog dijela doze lijeka koji se isporučuje u pluća.

Distribucija

Nakon intravenske primjene i flutikazonfuroat i vilanterol se opsežno raspodjeljuju, uz prosječne volumene distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 661 l odnosno 165 l.
I flutikazonfuroat i vilanterol se u maloj mjeri vezuju za crvene krvne stanice. Stupanj vezivanja flutikazonfuroata i vilanterola za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* bio je visok, prosječno >99,6% za flutikazonfuroat odnosno 93,9% za vilanterol. Nije zabilježen smanjen opseg vezivanja za proteine u plazmi *in vitro* u ispitanika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.
Flutikazonfuroat i vilanterol su supstrati za P-glikoprotein (P-gp). Međutim, ne smatra se vjerojatnim da bi istodobna primjena flutikazonfuroata/vilanterola s inhibitorima P-gp-a mogla izmijeniti sistemsku izloženost flutikazonfuroatu ili vilanterolu jer se obje molekule dobro apsorbiraju.

Biotransformacija

Na temelju podataka iz ispitivanja *in vitro*, u glavnim metaboličkim putevima flutikazonfuroata i vilanterola u ljudi posreduje prvenstveno enzim CYP3A4.
Flutikazonfuroat se prvenstveno metabolizira putem hidrolize skupine S-fluorometil karbotioata na metabolite sa značajno smanjenim kortikosteroidnim djelovanjem. Vilanterol se prvenstveno metabolizira putem O-dealkilacije na niz metabolita sa značajno smanjenim β_1 i β_2-agonističkim djelovanjem.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, flutikazonfuroat se u ljudi uglavnom eliminirao metabolizmom, a metaboliti su se izlučivali gotovo isključivo u feces, pri čemu se <1% pronađene radioaktivne doze izlučilo u mokraću.

U ispitivanju u ljudi, u kojem je peroralnim putem primijenjen radiooznačen lijek, vilanterol se nakon peroralne primjene eliminirao prvenstveno metabolizmom, a metaboliti su se izlučivali u mokraću i feces, pa je tako približno 70% radioaktivne doze pronađeno u mokraći, a 30% u fecesu. Prividni poluvijek eliminacije vilanterola u plazmi nakon jedne inhalacijske primjene flutikazonfuroata/vilanterola u prosjeku je iznosio 2,5 sata. Efektivni poluvijek akumulacije vilanterola, utvrđen na temelju inhalacijske primjene ponovljenih doza vilanterola od 25 mikrograma, iznosi 16,0 sati u ispitanika s astmom odnosno 21,3 sata u ispitanika s KOPB-om.

Pedijatrijska populacija

Nema preporuka za prilagođavanje doze u adolescenata (u dobi od 12 ili više godina). Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola ispitivale su se u djece u dobi od 5 do 11 godina, no ne mogu se dati preporuke o doziranju (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola u djece mlađe od 5 godina nisu ustanovljene.

Posebne populacije

Starije osobe

Učinci životne dobi na farmakokinetiku flutikazonfuroata i vilanterola utvrđeni su u ispitivanjima faze III u bolesnika s KOPB-om i astmom. Nije dokazano da životna dob (12 do 84 godine) utječe na farmakokinetiku flutikazonfuroata i vilanterola u ispitanika s astmom.

Nije dokazano da životna dob utječe na farmakokinetiku flutikazonfuroata u ispitanika s KOPB-om, ali došlo je do povećanja (37%) $AUC_{(0-24)}$ vilanterola u promatranom dobnom rasponu od 41 do 84 godine. U starijeg ispitanika (u dobi od 84 godine) male tjelesne težine (35 kg) predviđeni $AUC_{(0-24)}$ vilanterola je 35% viši od procijenjene vrijednosti za populaciju (ispitanik s KOPB-om u dobi od 60 godina i tjelesnom težinom od 70 kg), dok C_{max} ostaje nepromijenjen. Nije izgledno da bi te razlike mogle biti klinički značajne.

Nema preporuka za prilagođavanje doze u starijih ispitanika s astmom niti u starijih ispitanika s KOPB-om.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kliničko farmakološko ispitivanje flutikazonfuroata/vilanterola pokazalo je da teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min) nije rezultiralo značajno većom izloženošću flutikazonfuroatu ili vilanterolu niti izraženijim sistemskim učincima kortikosteroida ili $beta_2$-agonista u odnosu na zdrave ispitanike.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Učinci hemodijalize nisu ispitivani.

Oštećenje jetrene funkcije

Nakon primjene ponovljenih doza flutikazonfuroata/vilanterola tijekom 7 dana, došlo je do povećanja sistemske izloženosti flutikazonfuroatu (do tri puta prema vrijednosti $AUC_{(0–24)}$) u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, B ili C) u odnosu na zdrave ispitanike. Povećanje sistemske izloženosti flutikazonfuroatu u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B; flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma) povezano je s prosječnim smanjenjem kortizola u serumu od 34% u odnosu na zdrave ispitanike. Sistemska izloženost flutikazonfuroatu uz normalizirano doziranje lijeka bila je slična u ispitanika s umjerenim i u onih s teškim oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B ili C).

Nakon primjene ponovljenih doza flutikazonfuroata/vilanterola tijekom 7 dana, nije bilo značajnog povećanja sistemske izloženosti vilanterolu (C_{max} i AUC) u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, B ili C).

Flutikazonfuroat/vilanterol nije klinički značajno utjecao na sistemske učinke beta-adrenergičkih lijekova (srčani ritam ili kalij u serumu) u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vilanterol, 22 mikrograma) niti u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vilanterol, 12,5 mikrograma) u odnosu na zdrave ispitanike.

Ostale posebne populacije

U ispitanika s astmom procijenjene vrijednosti $AUC_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za ispitanike iz istočne Azije, Japana i jugoistočne Azije (12-13% ispitanika) bile su u prosjeku 33% do 53% više u odnosu na ostale rasne skupine. Međutim, nije bilo dokaza da je veća sistemska izloženost u ovoj populaciji povezana s većim učinkom na izlučivanje kortizola u mokraću tijekom 24 sata. U prosjeku se predviđa da je C_{max} vilanterola 220 do 287% viši u ispitanika azijskog podrijetla nego u ispitanika iz ostalih

rasnih skupina, dok im je $AUC_{(0-24)}$ usporediv. Međutim, nema dokaza da je povećani C_{max} vilanterola rezultirao klinički značajnim učincima na srčani ritam.
U ispitanika s KOPB-om procijenjene vrijednosti $AUC_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za ispitanike iz istočne Azije, Japana i jugoistočne Azije (13-14% ispitanika) bile su u prosjeku 23% do 30% više u odnosu na ispitanike bijele rase. Međutim, nije bilo dokaza da je veća sistemska izloženost u ovoj populaciji povezana s većim učinkom na izlučivanje kortizola u mokraću tijekom 24 sata. Rasa ispitanika nije utjecala na procijenjene vrijednosti farmakokinetičkih parametara vilanterola u ispitanika s KOPB-om.

Spol, tjelesna težina i ITM

Na temelju farmakokinetičke analize podataka iz ispitivanja faze III, u kojima je sudjelovalo 1213 ispitanika sa astmom (712 žena) i 1225 ispitanika s KOPB-om (392 žena), nema dokaza da spol, tjelesna težina ili ITM (indeks tjelesne mase) utječu na farmakokinetiku flutikazonfuroata.

Na temelju farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u 856 ispitanika s astmom (500 žena) i 1091 ispitanika s KOPB-om (340 žena), nema dokaza da spol, tjelesna težina ili ITM utječu na farmakokinetiku vilanterola.

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola, tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakološki i toksikološki učinci zabilježeni kod primjene flutikazonfuroata ili vilanterola u nekliničkim ispitivanjima bili su oni koji se tipično povezuju s glukokortikoidima ili $beta_2$-agonistima. Primjena flutikazonfuroata u kombinaciji s vilanterolom nije rezultirala značajnom novom toksičnošću.

Genotoksičnost i kancerogenost

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat se nije pokazao genotoksičnim u standardnom skupu ispitivanja niti kancerogenim u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije na štakorima ili miševima pri razinama izloženosti sličnima onima kod najveće preporučene doze u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.

Vilanteroltrifenatat

U ispitivanjima genske toksičnosti vilanterol (u obliku alfa-fenilcinamata) i trifenilacetatna kiselina nisu bili genotoksični, što ukazuje na to da vilanterol (u obliku trifenatata) ne predstavlja genotoksičan rizik za ljude.

Sukladno nalazima za druge $beta_2$-agoniste, vilanteroltrifenatat je u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije imao proliferativne učinke na reproduktivni sustav u ženki štakora i miša te na hipofizu u štakora. Nije primijećeno povećanje incidencije tumora u štakora odnosno miševa pri razinama izloženosti koje su bile 1,2 odnosno 30 puta veće od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.

Toksični učinci na reprodukciju i razvoj

Flutikazonfuroat

Učinci zabilježeni nakon inhalacijske primjene flutikazonfuroata u kombinaciji s vilanterolom u štakora bili su slični učincima zabilježenima kod primjene samo flutikazonfuroata.
Flutikazonfuroat nije imao teratogen učinak na štakore ni kuniće, ali je usporio razvoj u štakora i izazvao abortus u kunića pri primjeni doza toksičnih za skotne ženke. Nisu primijećeni učinci na razvoj štakora pri razinama izloženosti približno 3 puta većima od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat nije imao teratogen učinak u štakora. U inhalacijskim ispitivanjima na kunićima vilanteroltrifenatat je izazvao učinke slične učincima zabilježenima kod ostalih beta$_2$-agonista (rascjep nepca, otvoreni kapci, spojeni segmenti prsne kosti, fleksura/malrotacija ekstremiteta). Kod supkutane primjene nisu primijećeni učinci pri razinama izloženosti 84 puta većima od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.
Ni flutikazonfuroat ni vilanteroltrifenatat nisu imali štetne učinke na plodnost niti na prenatalni i postnatalni razvoj u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine
Rok valjanosti nakon otvaranja podloška: 6 tjedana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Napišite datum kad je inhalator potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici. Datum treba dodati čim je inhalator izvađen iz podloška.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalator Ellipta sastoji se od svijetlosivog tijela, žutog poklopca nastavka za usne i brojača doza, a zapakiran je u podložak od višeslojne folije koji sadrži vrećicu sa silika gelom kao sredstvom za sušenje. Podložak je zatvoren pokrovnom folijom koja se može odlijepiti.

Inhalator je višedijelni uređaj koji se sastoji od polipropilena, polietilena visoke gustoće, polioksimetilena, polibutilen tereftalata, akrilonitril butadien stirena, polikarbonata i nehrđajućeg čelika.

Inhalator sadrži dvije blister trake od višeslojne aluminijske folije s ukupno 14 ili 30 doza (terapija za 14 ili 30 dana).

Veličine pakiranja: inhalatori sa 14 ili 30 doza. Višestruko pakiranje s 3 inhalatora x 30 doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studenog 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 184 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pojedinačna inhalacija daje primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 184 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata). To odgovara odmjerenoj dozi od 200 mikrograma flutikazonfuroata i 25 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna primijenjena doza sadrži približno 25 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani

Bijeli prašak u svijetlosivom inhalatoru (Ellipta) sa žutim poklopcem nastavka za usta i brojačem doza.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma
Relvar Ellipta je indiciran za redovito liječenje astme u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina kod kojih je primjerena primjena kombiniranog lijeka (dugodjelujućeg $beta_2$-agonista i inhalacijskog kortikosteroida):

- u bolesnika u kojih astma nije dovoljno dobro kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima te kratkodjelujućim inhalacijskim $beta_2$-agonistima koji se primjenjuju 'prema potrebi'.
- u bolesnika adekvatno kontroliranih inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim inhalacijskim $beta_2$-agonistima.

.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Astma

Bolesnicima s astmom treba propisati onu jačinu lijeka Relvar Ellipta koja sadrži odgovarajuću dozu flutikazonfuroata (FF) za njihovu težinu bolesti. Liječnici koji propisuju lijek moraju znati da je u bolesnika s astmom doza flutikazonfuroata (FF) od 100 mikrograma jedanput na dan približno ekvivalentna dozi flutikazonpropionata (FP) od 250 mikrograma dvaput na dan, dok je doza flutikazonfuroata od 200 mikrograma jedanput na dan približno ekvivalentna dozi flutikazonpropionata od 500 mikrograma dvaput na dan.

Odrasle osobe i adolescenti u dobi od 12 i više godina

Početnu dozu od jedne inhalacije lijeka Relvar Ellipta od 92/22 mikrograma jedanput na dan treba razmotriti za odrasle osobe i adolescente u dobi od 12 i više godina kojima je potrebna mala do srednja

doza inhalacijskog kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim $beta_2$-agonistom. Ako bolesnici nisu dobro kontrolirani lijekom Relvar Ellipta od 92/22 mikrograma, doza se može povećati na 184/22 mikrograma, što može dodatno poboljšati kontrolu astme.

Liječnici moraju redovito kontrolirati bolesnike kako bi jačina flutikazonfuroata/vilanterola koju primaju ostala optimalna i mijenjala se isključivo na savjet liječnika. Dozu treba titrirati na najmanju dozu kojom je moguće održavati učinkovitu kontrolu simptoma.

Primjenu lijeka Relvar Ellipta od 184/22 mikrograma treba razmotriti za odrasle osobe i adolescente u dobi od 12 i više godina kojima je potrebna veća doza inhalacijskog kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim $beta_2$-agonistom.

Bolesnici obično osjete poboljšanje plućne funkcije unutar 15 minuta nakon inhaliranja lijeka Relvar Ellipta. Međutim, bolesniku treba napomenuti da je za održavanje simptoma astme pod kontrolom potrebno redovito uzimati lijek svakoga dana te da s primjenom treba nastaviti čak i ako nema simptoma.

Ako se simptomi pojave u razdoblju između primjene dviju doza, treba uzeti kratkodjelujući inhalacijski $beta_2$-agonist za trenutno ublažavanje simptoma.

Najveća preporučena doza lijeka Relvar Ellipta je 184/22 mikrograma jedanput na dan.

Djeca mlađa od 12 godina

Sigurnost i djelotvornost lijeka Relvar Ellipta u indikaciji astme u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.
Relvar Ellipta se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ispitivanja u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije ukazala su na povećanje sistemske izloženosti flutikazonfuroatu (i C_{max} i AUC) (vidjeti dio 5.2).
Potreban je oprez pri doziranju u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije koji bi mogli biti izloženi povećanom riziku od sistemskih nuspojava povezanih s kortikosteroidima.
Najveća doza za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije je 92/22 mikrograma (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Relvar Ellipta namijenjen je isključivo za inhaliranje kroz usta.

Treba ga uzimati svakoga dana, u isto vrijeme.
Konačnu odluku o tome hoće li se lijek uzimati uvečer ili ujutro donosi liječnik.

Nakon inhalacije bolesnici trebaju isprati usta vodom, ali vodu ne smiju progutati.

Ako bolesnik zaboravi uzeti dozu, sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme sljedećega dana.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Kada se inhalator koristi prvi puta, ne treba provjeravati radi li ispravno niti ga treba posebno pripremati za uporabu. Treba se pridržavati uputa koje opisuju uporabu inhalatora korak po korak.

Ellipta inhalator zapakiran je u podložak u kojem se nalazi vrećica sa sredstvom za sušenje koje služi za smanjivanje količine vlage. Vrećicu sa sredstvom za sušenje treba baciti, ne smije se otvoriti, pojesti ili inhalirati.

Bolesnike treba savjetovati da ne otvaraju podložak sve dok ne budu spremni za inhaliranje doze lijeka.

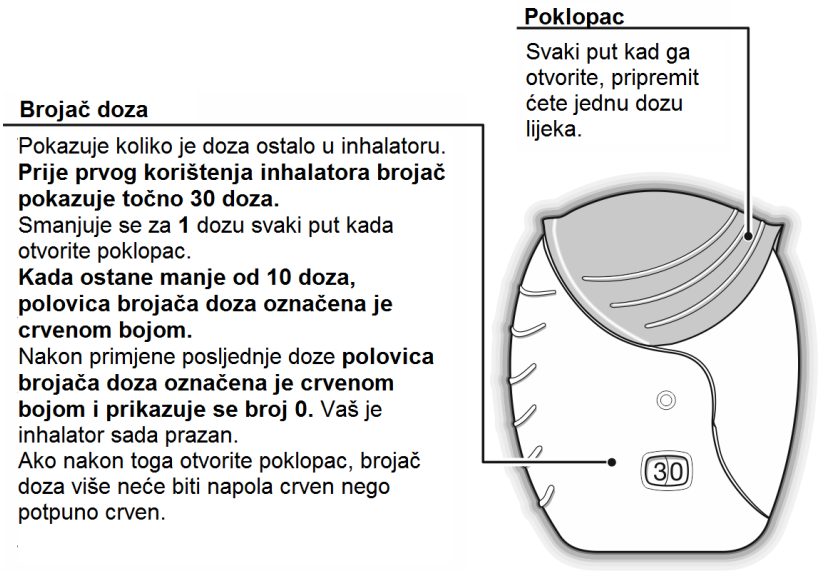
Kada se inhalator izvadi iz podloška, nalazi se u 'zatvorenom' položaju. Datum kad je lijek potrebno baciti mora se napisati u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je 6 tjedana od datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Upute koje korak po korak opisuju uporabu Ellipta inhalatora s 30 doza (terapija za 30 dana), prikazane u nastavku, odnose se i na Ellipta inhalator s 14 doza (terapija za 14 dana).

Upute za uporabu

1. <u>Prije primjene pročitajte ovaj tekst</u>

Ako se poklopac inhalatora otvori i zatvori bez inhaliranja lijeka, doza će se izgubiti. Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhaliranje.
Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

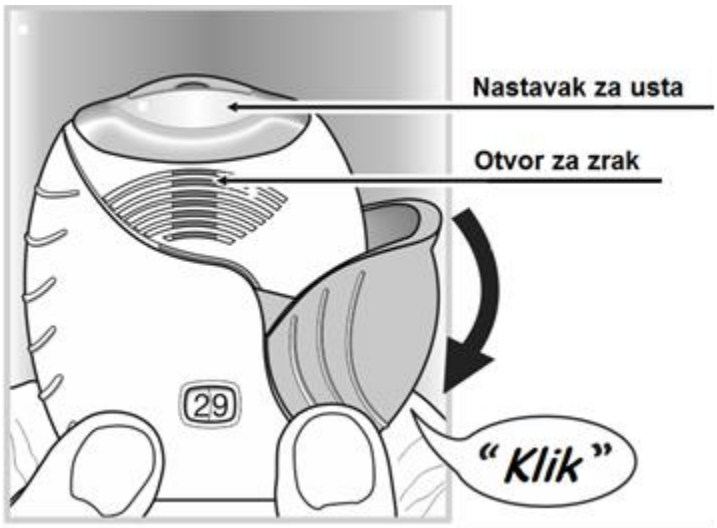


2. <u>Priprema doze</u>

Otvorite poklopac kad ste spremni inhalirati dozu. Inhalator se ne smije tresti.

Povlačite poklopac prema dolje dok se ne začuje "klik". Lijek je sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde. Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kad se začuje "klik", inhalator neće isporučiti dozu te ga treba vratiti ljekarniku i zatražiti savjet.

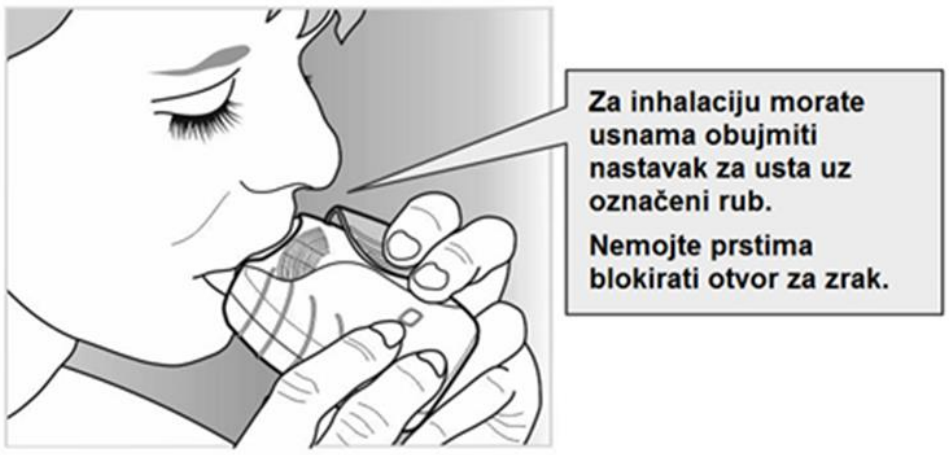


3. *<u>Kako inhalirati lijek</u>*

Inhalator treba držati dalje od usta i izdahnuti koliko je moguće, do granice neugode, no ne smije se izdisati u inhalator.

Nastavak za usta treba staviti među usne i čvrsto ga obujmiti usnama. Otvori za zrak ne smiju se blokirati prstima tijekom korištenja.

- Udahnite jednom dugo i duboko. Dah treba zadržati što je dulje moguće (najmanje 3-4 sekunde),
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i nježno izdahnite.



Lijek se možda neće moći okusiti ni osjetiti, čak ni kod pravilnog korištenja inhalatora.

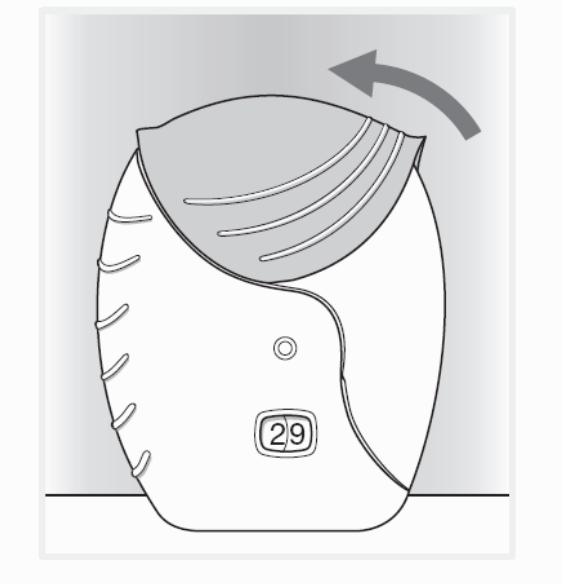
Nastavak za usta na inhalatoru može se očistiti suhom maramicom prije zatvaranja poklopca.

4. *<u>Zatvorite inhalator i isperite usta</u>*

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

Isperite usta vodom nakon korištenja inhalatora, nemojte je progutati.

Time ćete smanjiti vjerojatnost pojave nuspojava poput boli u ustima ili grlu.



4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pogoršanje bolesti

Flutikazonfuroat/vilanterol se ne smije koristiti za liječenje akutnih simptoma astme, koje je potrebno liječiti kratkodjelujućim bronhodilatatorima. Pojačano korištenje kratkodjelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje tj. neadekvatnu kontrolu bolesti te se preporučuje kontrola liječnika.

Bolesnici ne smiju prekidati terapiju astme flutikazonfuroatom/vilanterolom bez liječničkog nadzora jer se simptomi nakon prekida liječenja mogu vratiti.

Tijekom liječenja flutikazonfuroatom/vilanterolom može doći do nuspojava i egzacerbacija povezanih s astmom. Bolesnike treba uputiti da nastave liječenje, ali i da zatraže liječnički savjet ako se simptomi astme i dalje ne mogu kontrolirati ili se pogoršaju nakon početka terapije lijekom Relvar Ellipta.

Paradoksalni bronhospazam

Može se pojaviti paradoksalni bronhospazam uz pojačano piskanje pri disanju neposredno nakon primjene lijeka. Stanje treba odmah liječiti kratkodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorom. Treba odmah prekinuti terapiju lijekom Relvar Ellipta, pregledati bolesnika te po potrebi uvesti drugu terapiju.

Kardiovaskularni učinci

Simpatomimetici, uključujući Relvar Ellipta, mogu izazvati kardiovaskularne učinke kao što su srčane aritmije, npr. supraventrikularna tahikardija i ekstrasistole. U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s umjerenim KOPB-om i kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti, nije zabilježeno povećanje rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika koji su uzimali flutikazonfuroat/vilanterol u usporedbi s onima koji su primali placebo. Međutim, flutikazonfuroat/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom kardiovaskularnom

bolešću ili poremećajima srčanog ritma, tireotoksikozom, nekorigiranom hipokalemijom ili u bolesnika s predispozicijom za niske razine kalija u serumu.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Bolesnicima s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije treba propisati dozu od 92/22 mikrograma te ih nadzirati zbog mogućih sistemskih nuspojava kortikosteroida (vidjeti dio 5.2).

Sistemski učinci kortikosteroida

Svi inhalacijski kortikosteroidi mogu imati sistemske učinke, osobito ako se dugotrajno primjenjuju u velikim dozama. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja nego kod primjene peroralnih kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kostiju, usporen rast u djece i adolescenata, kataraktu i glaukom te rjeđe niz psiholoških pojava ili promjena u ponašanju, uključujući psihomotoričku hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (osobito u djece).

Flutikazonfuroat/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s tuberkulozom pluća ili u bolesnika s kroničnim ili neliječenim infekcijama.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Hiperglikemija

U bolesnika sa šećernom bolešću prijavljene su povećane razine glukoze u krvi pa to treba uzeti u obzir prilikom propisivanja lijeka bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi.

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pozorno pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

Pneumonija u bolesnika s astmom

Incidencija pneumonije u bolesnika s astmom bila je česta pri primjeni veće doze. Incidencija pneumonije u bolesnika s astmom koji su uzimali flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma bila je brojčano veća u odnosu na bolesnike koji su uzimali flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma ili placebo (vidjeti dio 4.8). Nisu otkriveni čimbenici rizika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli primjenjivati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klinički značajne interakcije posredovane flutikazonfuroatom/vilanterolom u kliničkim dozama ne smatraju se vjerojatnima zbog malih koncentracija lijeka u plazmi nakon inhaliranja doze.

Interakcija s beta-blokatorima

Blokatori $beta_2$-adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinak $beta_2$-adrenergičkih agonista. Istodobnu primjenu neselektivnih i selektivnih blokatora $beta_2$-adrenergičkih receptora treba izbjegavati, osim ako ne postoje opravdani razlozi za njihovu primjenu.

Interakcija s inhibitorima CYP3A4

I flutikazonfuroat i vilanterol brzo se uklanjaju ekstenzivnim metabolizmom prvog prolaska u kojem posreduje jetreni enzim CYP3A4.

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP 3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirom, lijekovima koji sadrže kobicistat) jer postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti i flutikazonfuroatu i vilanterolu. Istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od neželjenih sistemskih učinaka kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja neželjenih sistemskih učinaka kortikosteroida. U zdravih je ispitanika provedeno ispitivanje interakcije s inhibitorom CYP3A4 uz primjenu ponovljenih doza, u kojem je kombinacija flutikazonfuroat/vilanterol (184/22 mikrograma) primijenjena sa snažnim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom (400 mg). Istodobna primjena povećala je srednju vrijednost $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} flutikazonfuroata/vilanterola za 36% odnosno 33%. Povećanje izloženosti flutikazonfuroatu povezano je sa smanjenjem ponderirane srednje vrijednosti 24-satnog kortizola u serumu od 27%. Istodobna primjena povećala je srednju vrijednost $AUC_{(0-t)}$ i C_{max} vilanterola za 65% odnosno 22%. Povećanje izloženosti vilanterolu nije bilo povezano s povećanjem sistemskih učinaka $beta_2$-agonista na srčani ritam, razinu kalija u krvi niti QTcF interval.

Interakcija s inhibitorima P-glikoproteina

Flutikazonfuroat i vilanterol su oboje supstrati za P-glikoprotein (P-gp). Kliničko farmakološko ispitivanje istodobne primjene vilanterola i snažnog inhibitora P-glikoproteina te umjerenog inhibitora CYP3A4 verapamila, provedeno u zdravih ispitanika, nije pokazalo značajan učinak na farmakokinetiku vilanterola. Nisu provedena klinička farmakološka ispitivanja sa specifičnim inhibitorom P-gp-a i flutikazonfuroatom.

Simpatomimetički lijekovi

Istodobna primjena drugih simpatomimetičkih lijekova (samostalno ili u sklopu kombinirane terapije) može potencirati nuspojave flutikazonfuroata/vilanterola. Relvar Ellipta se ne smije koristiti u kombinaciji s drugim dugodjelujućim agonistima $beta_2$-adrenergičkih receptora niti lijekovima koji sadrže dugodjelujuće $beta_2$-adrenergičke agoniste.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost kod razina izloženosti koje nisu klinički značajne (vidjeti dio 5.3). Nema podataka ili postoje samo ograničeni podaci o primjeni flutikazonfuroata i vilanteroltrifenatata u trudnica.

Primjenu flutikazonfuroata/vilanterola u trudnica treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od svih mogućih rizika za plod.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju flutikazonfuroata ili vilanteroltrifenatata i/ili njihovih metabolita u majčino mlijeko. Međutim, u majčinu su mlijeku otkriveni drugi kortikosteroidi i $beta_2$-agonisti (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje flutikazonfuroatom/vilanterolom, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete te korist liječenja za majku.

Plodnost

Nema podataka o učinku na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na utjecaj flutikazonfuroata/vilanteroltrifenatata na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Flutikazonfuroat ili vilanterol ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Za utvrđivanje učestalosti nuspojava povezanih s flutikazonfuroatom/vilanterolom upotrijebljeni su podaci iz velikih kliničkih ispitivanja u bolesnika s astmom i KOPB-om. U kliničkom razvojnom programu obuhvaćeno je ukupno 7034 bolesnika s astmom radi objedinjene procjene nuspojava. U kliničkom razvojnom programu za objedinjenu procjenu nuspojava kod KOPB-a uključeno je ukupno 6237 bolesnika.

Najčešće prijavljivane nuspojave kod primjene flutikazonfuroata i vilanterola bile su glavobolja i nazofaringitis. Uz iznimku pneumonije i fraktura, sigurnosni profil bio je sličan u bolesnika s astmom i u onih s KOPB-om. Pneumonija i frakture su tijekom kliničkih ispitivanja zabilježene u bolesnika s KOPB-om.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000).
Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava(e)	Učestalost
Infekcije i infestacije	pneumonija* infekcija gornjih dišnih puteva bronhitis gripa kandidijaza usne šupljine i grla	često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, angioedem, osip i urtikariju	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja tremor	vrlo često rijetko
Poremećaji oka	zamućen vid (vidjeti dio 4.4)	manje često
Srčani poremećaji	ekstrasistole palpitacije tahikardija	manje često rijetko rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nazofaringitis bol u usnoj šupljini i ždrijelu sinusitis faringitis rinitis kašalj disfonija paradoksalni bronhospazam	vrlo često često rijetko
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija bol u leđima frakture** mišićni spazmi	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često

*, ** Vidjeti u nastavku "Opis odabranih nuspojava"

Opis odabranih nuspojava

**Pneumonija* (vidjeti dio 4.4)

U objedinjenoj analizi dvaju replikacijskih jednogodišnjih ispitivanja u bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om (srednja vrijednost FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora pri probiru bila je 45%

predviđene vrijednosti, uz standardnu devijaciju (SD) od 13%) koji su u prethodnoj godini doživjeli egzacerbaciju bolesti (n = 3255), broj događaja pneumonije na 1000 bolesnik-godina iznosio je 97,9 u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma, 85,7 u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma i 42,3 u skupini koja je primala vilanterol od 22 mikrograma. Broj događaja teške pneumonije na 1000 bolesnik-godina iznosio je 33,6 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma, 35,5 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma i 7,6 za vilanterol od 22 mikrograma, dok je broj događaja ozbiljne pneumonije iznosio 35,1 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma, 42,9 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma te 12,1 za vilanterol od 22 mikrograma. Naposljetku, incidencija pneumonije sa smrtnim ishodom prilagođena s obzirom na izloženost iznosila je 8,8 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma u usporedbi s 1,5 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma te 0 za vilanterol od 22 mikrograma.

U placebom kontroliranom ispitivanju (SUMMIT) u ispitanika s umjerenim KOPB-om (srednji postotak FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora pri probiru iznosio je 60%, SD = 6%) i kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti, incidencija pneumonije uz flutikazonfuroat/vilanterol, flutikazonfuroat, vilanterol odnosno placebo bila je sljedeća: nuspojave (6%, 5%, 4%, 5%); ozbiljne nuspojave (3%, 4%, 3%, 3%), smrtni slučajevi tijekom liječenja za koje je utvrđeno da su uzrokovani pneumonijom (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%). Stope događaja prilagođene za izloženost (na 1000 godina liječenja) iznosile su: nuspojave (39,5; 42,4; 27,7; 38,4), ozbiljne nuspojave (22,4; 25,1; 16,4; 22,2), smrtni slučajevi tijekom liječenja za koje je utvrđeno da su uzrokovani pneumonijom (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

U objedinjenoj analizi 11 ispitivanja u bolesnika s astmom (7034 bolesnika), incidencija pneumonije na 1000 bolesnik-godina iznosila je 18,4 za flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma u usporedbi s 9,6 za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma te 8,0 u placebo skupini.

***Frakture*

U dva 12-mjesečna replikacijska ispitivanja u kojima je sudjelovalo ukupno 3255 bolesnika s KOPB-om, ukupna incidencija fraktura kostiju bila je niska u svim liječenim skupinama, s time da je incidencija bila viša u svim skupinama u kojima su bolesnici primali Relvar Ellipta (2%) nego u skupinama koje su primale vilanterol od 22 mikrograma (<1%). Premda je u skupinama koje su primale Relvar Ellipta fraktura bilo više nego u skupinama koje su primale vilanterol od 22 mikrograma, frakture koje se u pravilu povezuju s primjenom kortikosteroida (npr. kompresivni prijelomi torako-lumbalnih kralježaka, frakture kuka i zglobne čašice) zabilježene su u <1% ispitanika i u skupinama koje su primale Relvar Ellipta i u onima koje su primale vilanterol.

U ispitivanju SUMMIT incidencija svih događaja fraktura uz flutikazonfuroat/vilanterol, flutikazonfuroat, vilanterol odnosno placebo iznosila je 2% u svakoj skupini, dok je za frakture koje se obično povezuju s inhalacijskim kortikosteroidima iznosila manje od 1% u svakoj skupini. Stope prilagođene za izloženost (na 1000 godina liječenja) za sve događaje fraktura iznosile su 13,6; 12,8; 13,2 odnosno 11,5, dok su za frakture koje se obično povezuju s inhalacijskim kortikosteroidima iznosile 3,4; 3,9; 2,4 odnosno 2,1.

U objedinjenoj analizi 11 ispitivanja u bolesnika s astmom (7034 bolesnika) incidencija fraktura bila je <1%, a u pravilu su bile povezane s traumom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Predoziranje flutikazonfuroatom/vilanterolom može izazvati znakove i simptome uslijed djelovanja pojedinih sastojaka lijeka, uključujući znakove i simptome zabilježene kod predoziranja drugim beta$_2$-agonistima i sukladne poznatim učincima razreda inhalacijskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.4).

Liječenje

Nema posebne terapije za predoziranje flutikazonfuroatom/vilanterolom. Ako dođe do predoziranja, treba pratiti bolesnika i primijeniti odgovarajuće potporne mjere liječenja.

Primjenu kardioselektivnih beta-blokatora treba razmotriti samo kod teških klinički manifestnih učinaka predoziranja vilanterolom koji ne reagiraju na potporne mjere liječenja. Kardioselektivni beta-blokatori moraju se primjenjivati uz oprez u bolesnika s bronhospazmom u anamnezi.

Daljnje zbrinjavanje mora biti u skladu s kliničkim indikacijama ili preporukama referentnog centra za trovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima ili drugim lijekovima, osim antikolinergika, ATK oznaka: R03AK10.

Mehanizam djelovanja

Flutikazonfuroat i vilanterol predstavljaju dvije skupine lijekova (sintetički kortikosteroid i dugodjelujući selektivni agonist beta$_2$-receptora).

Farmakodinamički učinci

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat je sintetički trifluorirani kortikosteroid s jakim protuupalnim djelovanjem. Točan mehanizam djelovanja putem kojega flutikazonfuroat utječe na simptome astme i KOPB-a nije poznat. Pokazalo se da kortikosteroidi imaju širok spektar djelovanja na više tipovastanica (npr. na eozinofile, makrofage, limfocite) i posrednika (npr. na citokine i kemokine koji sudjeluju u upali).

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat je dugodjelujući selektivni agonist beta$_2$-adrenergičkih receptora. Farmakološki učinci agonista beta$_2$-adrenoreceptora, uključujući vilanteroltrifenatat, barem se djelomično mogu pripisati stimulaciji unutarstanične adenilat ciklaze, enzima koji katalizira pretvorbu adenozin trifosfata (ATP) u 3',5'-ciklički adenozin monofosfat (ciklički AMP). Povećane razine cikličkog AMP-a uzrokuju opuštanje glatkih mišića bronha te inhibiraju otpuštanje medijatora iz stanica, osobito iz mastocita, a koji sudjeluju u reakcijama neposredne preosjetljivosti.

Između kortikosteroida i dugodjelujućih beta$_2$-agonista dolazi i do molekularnih interakcija, pri čemu steroidi aktiviraju gene za ekspresiju beta$_2$-receptora te tako povećavaju broj i osjetljivost tih receptora, dok dugodjelujući beta$_2$-agonisti pripremaju glukokortikoidni receptor za aktivaciju ovisnu o steroidima te pospješuju ulaz kompleksa glukokortikoida i glukokortikoidnog receptora u staničnu jezgru. Sinergijski učinak ovih lijekova dovodi do pojačanog protuupalnog djelovanju, što je dokazano *in vitro* i *in vivo* na nizu upalnih stanica bitnih za patofiziologiju i astme i KOPB-a. U

mononuklearnim stanicama periferne krvi ispitanika s KOPB-om primijećen je jači protuupalni učinak u prisutnosti kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol u usporedbi s prisutnošću samo flutikazonfuroata pri koncentracijama koje se postižu primjenom kliničkh doza. Pojačan protuupalni učinak dugodjelujućeg beta$_2$-agonista bio je sličan učinku postignutom primjenom drugih kombinacija inhalacijskog kortikosteroida/dugodjelujućeg beta$_2$-agonista.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Astma

U tri randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III (HZA106827, HZA106829 i HZA106837) različitih trajanja ocjenjivala se sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola u odraslih osoba i adolescenata s trajnom astmom. Svi su ispitanici primjenjivali inhalacijski kortikosteroid s ili bez dugodjelujućeg beta$_2$-agonista tijekom najmanje 12 tjedana prije 1. posjete. U ispitivanju HZA106837 svi su ispitanici imali barem jednu egzacerbaciju koja je zahtijevala liječenje peroralnim kortikosteroidima unutar godine dana prije 1. posjeta. Ispitivanje HZA106827 trajalo je 12 tjedana, a njime se ocjenjivala djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma [n=201] i flutikazonfuroata od 92 mikrograma [n=205] u usporedbi s placebom [n=203] (svi su se primjenjivali jedanput na dan). Ispitivanje HZA106829 trajalo je 24 tjedna, a njime se ocjenjivala djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola od 184/22 mikrograma [n=197] i flutikazonfuroata od 184 mikrograma [n=194], oba jedanput na dan, u usporedbi s flutikazonpropionatom od 500 mikrograma dvaput na dan [n=195].

U ispitivanjima HZA106827/HZA106829 dvije primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su promjena od početne najniže vrijednosti (prije primjene brohnodilatatora i prije uzimanja lijeka) FEV_1 pri kliničkom posjetu na kraju terapijskog razdoblja u svih ispitanika te ponderirana srednja vrijednost FEV_1 mjerenog serijski u razdoblju od 0-24 sata nakon uzimanja lijeka, izračunata u podskupini ispitanika na kraju terapijskog razdoblja. Promjena od početnog postotka 24-satnih razdoblja bez primjene terapije za olakšanje simptoma tijekom liječenja bila je sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom. Rezultati za primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u tim ispitivanjima opisani su u Tablici 1.

Tablica 1 – Rezultati primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda u ispitivanjima HZA106827 i HZA106829

Br. ispitivanja	**HZA106829**		**HZA106827**	
Terapijska doza FF/VI* (u mikrogramima)	FF/VI 184/22 jedanput na dan naspram FF 184 jedanput na dan	FF/VI 184/22 jedanput na dan naspram FP 500 dvaput na dan	FF/VI 92/22 jedanput na dan naspram FF 92 jedanput na dan	FF/VI 92/22 jedanput na dan naspram placebo jedanput na dan
Promjena početne najniže vrijednosti FEV_1 u odnosu na zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF)				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Ponderirane srednje vrijednosti FEV_1 mjerene serijski u razdoblju od 0-24 sata nakon uzimanja lijeka				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Promjena u postotku 24-satnih razdoblja bez terapije za olakšanje simptoma od početne vrijednosti				
Terapijska razlika	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%

Br. ispitivanja	HZA106829		HZA106827	
P vrijednost (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)
Promjena u postotku 24-satnih razdoblja bez simptoma od početne vrijednosti				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Promjena u jutarnjem vršnom protoku zraka u ekspiriju prijepodne od početne vrijednosti				
Terapijska razlika P vrijednost (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)
Promjena u poslijepodnevnom vršnom protoku zraka u ekspiriju poslijepodne od početne vrijednosti				
Terapijska razlika P vrijednost (95% CI)	30,7 l/min p<0,001 (22,5; 38,9)	26,2 l/min p<0,001 (18,0; 34,3)	12,3 l/min p<0,001 (5,8; 18,8)	28,2 l/min p<0,001 (21,7; 34,8)

**FF/VI = flutikazonfuroat/vilanterol*

U ispitivanju HZA106837 trajanje liječenja je variralo (od najmanje 24 tjedna do najviše 76 tjedana, s time da je većina ispitanika liječena najmanje 52 tjedna). U ispitivanju HZA106837 ispitanici su randomizirani da primaju flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma [n=1009] ili flutikazonfuroat od 92 mikrograma [n=1010], oba jedanput na dan. U ispitivanju HZA106837 primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve teške egzacerbacije astme. Teška egzacerbacija astme definirana je kao pogoršanje astme koje zahtijeva primjenu sistemskih kortikosteroida tijekom najmanje 3 dana ili hospitalizaciju ili posjet hitnoj službi zbog astme koja je zahtijevao primjenu sistemskih kortikosteroida. Prilagođena srednja vrijednost promjene najniže vrijednosti FEV_1 od početne također je ocijenjena kao sekundarna mjera ishoda.

U ispitivanju HZA106837 rizik od teške egzacerbacije astme u bolesnika koji primaju flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma smanjen je za 20% u usporedbi s primjenom samo flutikazonfuroata od 92 mikrograma (omjer hazarda 0,795, p=0,036 95% CI 0,642; 0,985). Stopa teških egzacerbacija astme po bolesniku po godini iznosila je 0,19 u skupini koja je primala flutikazonfuroat od 92 mikrograma (približno 1 svakih 5 godina) i 0,14 u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma (približno 1 svakih 7 godina). Omjer stope egzacerbacije za flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma iznosio je 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). To predstavlja 25-postotno smanjenje stope teških egzacerbacija astme u ispitanika liječenih flutikazonfuroatom/vilanterolom od 92/22 mikrograma u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma (p=0,014). 24-satni bronhodilatacijski učinak flutikazonfuroata/vilanterola održan je tijekom jednogodišnjeg razdoblja liječenja bez znakova smanjene djelotvornosti (bez tahifilaksije). Flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma dosljedno je pokazivao poboljšanje od 8 ml do 95 ml u najnižoj vrijednosti FEV_1 u 12., 36. i 52. tjednu te u trenutku postizanja mjere ishoda, u odnosu na flutikazonfuroat od 92 mikrograma (p<0,001 95% CI 52, 126 ml u trenutku postizanja mjere ishoda). U 44% bolesnika u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma bolest je na kraju liječenja bila dobro kontrolirana (ACQ7 ≤0,75), a isto je zabilježeno u 36% ispitanika u skupini koja je primala flutikazonfuroat od 92 mikrograma (p<0,001 95% CI 1,23; 1,82).

Ispitivanja u odnosu na kombinacije salmeterola/flutikazonpropionata

U 24-tjednom ispitivanju (HZA113091) s odraslim osobama i adolescentima s nekontroliranom trajnom astmom, i flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma jedanput na dan uvečer i salmeterol/ flutikazonpropionat od 50/250 mikrograma dvaput na dan doveli su do poboljšanja plućne

funkcije u odnosu na početnu vrijednost. Prilagođena srednja terapijska povećanja ponderirane srednje vrijednosti 24-satnog FEV_1 od 341 ml (flutikazonfuroat/vilanterol) i 377 ml (salmeterol/ flutikazonpropionat) u odnosu na početnu vrijednost pokazala su ukupno poboljšanje plućne funkcije tijekom 24 sata kod obje terapije. Prilagođena srednja vrijednost terapijskih razlika od 37 ml između skupina nije bila statistički značajna (p=0,162). Što se tiče najniže srednje vrijednosti FEV_1, ispitanici u skupini koja je primala flutikazonfuroat/vilanterol ostvarili su promjenu od 281 ml (srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata) od početne vrijednosti, a ispitanici u skupini koja je primala salmeterol/flutikazonpropionat ostvarili su promjenu od 300 ml; (razlika u prilagođenoj srednjoj vrijednosti od 19 ml (95% CI: -0,073; 0,034) nije bila statistički značajna (p=0,485)).

Randomizirano, dvostruko slijepo, 24-tjedno istraživanje paralelnih skupina (201378) provedeno je kako bi se demonstrirala neinferiornost (koristeći mjeru od – 100 ml za FEV_1) flutikazonfuroata/vilanterola 92/22 mikrograma jedanput na dan i salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrograma dvaput na dan u odraslih i adolescenata s dobro kontroliranom astmom nakon 4 tjedna otvorenog primanja salmeterola/flutikazonpropionata 50/250 mikrograma dvaput na dan (N=1504). Ispitanici randomizirani na flutikazonfuroat/vilanterol primijenjen jedanput na dan održali su plućnu funkciju usporedivu s ispitanicima randomiziranima na salmeterol/flutikazonpropionat primijenjen dvaput na dan [razlika u najnižoj vrijednosti FEV_1 od +19 ml (95% CI: -11, 49)].

Nisu provedena usporedna ispitivanja sa salmeterolom/flutikazonpropionatom niti drugim kombinacijama inhalacijskog kortikosteroida/dugodjelujućeg $beta_2$-agonista kojima bi se primjereno usporedili učinci na egzacerbacije astme.

Monoterapija flutikazonfuroatom

U 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (FFA112059) ocjenjivale su se sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata od 92 mikrograma jedanput na dan [n=114] i flutikazonpropionata od 250 mikrograma dvaput na dan [n=114] u odnosu na placebo [n=115] u odraslih osoba i adolescenata s trajnom astmom. Svi su ispitanici prethodno morali primati stabilnu dozu inhalacijskog kortikosteroida najmanje 4 tjedna prije 1. posjeta (posjeta probira), a primjena dugodjelujućih $beta_2$-agonista nije bila dopuštena unutar 4 tjedna od 1. posjeta. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena od početne najniže vrijednosti (prije primjene bronhodilatatora i prije uzimanja lijeka) FEV_1 pri kliničkom posjetu na kraju terapijskog razdoblja. Promjena u postotku 24-satnih razdoblja bez terapije za olakšanje simptoma tijekom 24-tjednog terapijskog razdoblja bila je sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom. Nakon 24 tjedna, primjena flutikazonfuroata povećala je najnižu vrijednost FEV_1 za 146 ml (95% CI 36, 257 ml, p=0,009), a primjena flutikazonpropionata za 145 ml (95% CI 33, 257 ml, p=0,011) u odnosu na placebo. Primjena flutikazonfuroata povećala je postotak 24-satnih razdoblja bez terapije za 14,8% (95% CI 6,9; 22,7, p<0,001), a primjena flutikazonpropionata za 17,9% (95% CI 10,0; 25,7, p<0,001) u odnosu na placebo.

Provokacijsko ispitivanje s alergenima

Bronhoprotektivni učinak flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma na rani i kasni astmatički odgovor na inhalirani alergen ocijenjen je u placebom kontroliranom, četverosmjernom križnom ispitivanju ponovljenih doza (HZA113126) u bolesnika s blagom astmom. Bolesnici su randomizirani da primaju flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma, flutikazonfuroat od 92 mikrograma, vilanterol od 22 mikrograma ili placebo jedanput na dan tijekom 21 dana, nakon čega je uslijedila provokacija alergenom sat vremena nakon uzimanja posljednje doze lijeka. Alergeni su bili kućne grinje, ljuskice mačje kože ili pelud breze, a odabir se temeljio na individualnim rezultatima testova probira. Serijska mjerenja vrijednosti FEV_1 uspoređena su s vrijednostima prije provokacije alergenom izmjerenima nakon inhalacije fiziološke otopine (početna vrijednost). Ukupno je najbolji učinak na rani astmatički odgovor zabilježen kod primjene flutikazonfuroata/vilanterola od 92/22 mikrograma u usporedbi s flutikazonfuroatom od 92 mikrograma ili vilanterolom od 22 mikrograma primijenjene samostalno. I flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma i flutikazonfuroat od 92 mikrograma praktički su iskorijenili kasni astmatički odgovor u odnosu na vilanterol primijenjen samostalno.

Flutikazonfuroat/vilanterol od 92/22 mikrograma pružio je značajno veću zaštitu od bronhalne hiperreaktivnosti izazvane alergenom u usporedbi s monoterapijom flutikazonfuroatom odnosno vilanterolom, kako je ocijenjeno 22. dana provocirajućim metakolinskim testom.

Ispitivanje bronhoprotektivnog učinka i učinka na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Bronhoprotektivni učinak i učinak na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kod primjene flutikazonfuroata u odnosu na flutikazonpropionat ili budezonid ocjenjivali su se u placebom kontroliranom križnom ispitivanju ponovljenih doza koje su se postupno povećavale (203162), provedenom u 54 odrasla bolesnika koji su u anamnezi imali astmu, čija su obilježja bila hiperresponzivnost dišnih putova i $FEV_1 \geq 65\%$ predviđene vrijednosti. Bolesnici su bili randomizirani za sudjelovanje u jednom ili dvama razdobljima liječenja, koja su se sastojala od pet 7-dnevnih faza tijekom kojih se postupno povećavala doza flutikazonfuroata (25, 100, 200, 400, 800 mikrograma na dan), flutikazonpropionata (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrograma na dan), budezonida (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrograma na dan) ili placeba. Nakon svake faze povećavanja doze ocjenjivali su se bronhoprotektivni učinak na temelju hiperresponzivnosti dišnih putova pri izlaganju adenozin-5'-monofosfatu (AMP) (provokacijska koncentracija koja uzrokuje pad vrijednosti FEV_1 za $\geq 20\%$ [AMP PC20]) te 24-satna ponderirana srednja vrijednost kortizola u plazmi.

Ukupno su u svim rasponima odobrenih terapijskih doza za astmu vrijednosti AMP PC20 (mg/ml) i supresije kortizola (%) iznosile: 81 - 116 mg/ml odnosno 7% - 14% za flutikazonfuroat (100 - 200 mikrograma na dan), 20 - 76 mg/ml odnosno 7% - 50% za flutikazonpropionat (200 - 2000 mikrograma na dan) te 24 - 54 mg/ml odnosno 13% - 44% za budezonid (400 - 1600 mikrograma na dan).

Pedijatrijska populacija

Astma

Djelotvornost i sigurnost flutikazonfuroata/vilanterola primijenjenih jedanput na dan u odnosu na flutikazonfuroat primijenjen jedanput na dan u liječenju astme kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 11 godina ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 1 tjedna (HZA107116) koje je uključivalo 673 bolesnika s nekontroliranom astmom liječenih inhalacijskim kortikosteroidima.
Svi su ispitanici primali stabilnu terapiju za astmu (kratkodjelujući inhalacijski beta-agonist ili kratkodjelujući inhalacijski antagonist muskarinskih receptora plus inhalacijski kortikosteroid) tijekom najmanje 4 tjedna prije 1. posjeta. Bolesnici su uz postojeću terapiju za astmu i dalje imali simptome (tj. astma im nije bila kontrolirana).
Ispitanici su bili liječeni flutikazonfuroatom/vilanterolom od 46/22 mikrograma (337 bolesnika) ili flutikazonfuroatom od 46 mikrograma (336 bolesnika). U dva se bolesnika (po jednog iz svake skupine) djelotvornost nije mogla ocijeniti.
Primarna mjera ishoda bila je prosječna promjena jutarnjeg vršnog izdisajnog protoka zraka (engl. *peak expiratory flow*, PEF) prije primjene lijeka (tj. kad je koncentracija lijeka najniža) od 1. do 12. tjedna razdoblja liječenja u odnosu na početnu vrijednost, što se svakodnevno bilježilo u elektronički dnevnik bolesnika (razlika između flutikazonfuroata/vilanterola i flutikazonfuroata). Promjena početnog postotka 24-satnih razdoblja bez primjene terapije za olakšanje simptoma od 1. do 12. tjedna razdoblja liječenja bila je sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom za populaciju ispitanika u dobi od 5 do 11 godina. Nisu zabilježene razlike u djelotvornosti između flutikazonfuroata/vilanterola od 46/22 mikrograma i flutikazonfuroata od 46 mikrograma (Tablica 2).
U ovom ispitivanju nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi.
Po završetku ispitivanja HZA107116 utvrđene su neke nedoumice u svezi s provedbom ispitivanja na dvama ispitivačkim mjestima, koje su se odnosile na ukupno 4 randomizirana bolesnika (n=1 bolesnik koji je primao flutikazonfuroat/vilanterol od 46/22 mikrograma, n=3 bolesnika koja su primala flutikazonfuroat od 46 mikrograma). Provedena je dodatna *post-hoc* analiza iz koje su bila isključena ta 4 bolesnika.
Rezultati te analize (Tablica 3) u skladu su s onima unaprijed definirane analize.

Tablica 2: Rezultati za primarnu mjeru ishoda i sekundarnu mjeru ishoda sa statističkom snagom (dodatna *post-hoc* analiza)

Razdoblje od 1. do 12. tjedna	Flutikazonfuroat/vilanterol* n=335	Flutikazonfuroat* n=332
Primarna mjera ishoda		
Promjena početne vrijednosti jutarnjeg PEF-a (l/min)		
Srednja vrijednost (LS) promjene (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Razlika između liječenja (flutikazonfuroat/ vilanterol naspram flutikazonfuroata) (95% CI), p-vrijednost	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Sekundarna mjera ishoda sa statističkom snagom		
Promjena postotka 24-satnih razdoblja bez primjene terapije za olakšanje simptoma od početne vrijednosti		
Srednja vrijednost (LS) promjene (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Razlika između liječenja (flutikazonfuroat/ vilanterol naspram flutikazonfuroata) (95% CI), p-vrijednost	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Bolesnici su primali flutikazonfuroat/vilanterol od 46/22 mikrograma jedanput na dan ili flutikazonfuroat od 46 mikrograma jedanput na dan.
LS = metoda najmanjih kvadrata; SE = standardna pogreška; CI = interval pouzdanosti; n = broj sudionika u analizi (ukupna populacija predviđena za liječenje: 337 za flutikazonfuroat/vilanterol odnosno 336 za flutikazonfuroat).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost flutikazonfuroata i vilanterola primijenjenih inhalacijom u obliku flutikazonfuroata/vilanterola u prosjeku je iznosila 15,2% odnosno 27,3%. Oralna bioraspoloživost flutikazonfuroata i vilanterola bila je niska, u prosjeku 1,26% odnosno <2%. S obzirom na tu nisku bioraspoloživost, sistemska izloženost flutikazonfuroatu i vilanterolu nakon inhalacijske primjene prvenstveno je posljedica apsorpcije inhaliranog dijela doze lijeka koji se isporučuje u pluća.

Distribucija

Nakon intravenske primjene i flutikazonfuroat i vilanterol se opsežno raspodjeljuju, uz prosječne volumene distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 661 l odnosno 165 l.
I flutikazonfuroat i vilanterol se u maloj mjeri vezuju za crvene krvne stanice. Stupanj vezivanja flutikazonfuroata i vilanterola za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* bio je visok, prosječno >99,6% za flutikazonfuroat odnosno 93,9% za vilanterol. Nije zabilježen smanjen opseg vezivanja za proteine u plazmi *in vitro* u ispitanika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.
Flutikazonfuroat i vilanterol su supstrati za P-glikoprotein (P-gp). Međutim, ne smatra se vjerojatnim da bi istodobna primjena flutikazonfuroata/vilanterola s inhibitorima P-gp-a mogla izmijeniti sistemsku izloženost flutikazonfuroatu ili vilanterolu jer se obje molekule dobro apsorbiraju.

Biotransformacija

Na temelju podataka iz ispitivanja *in vitro*, u glavnim metaboličkim putevima flutikazonfuroata i vilanterola u ljudi posreduje prvenstveno enzim CYP3A4.
Flutikazonfuroat se prvenstveno metabolizira putem hidrolize skupine S-fluorometil karbotioata na metabolite sa značajno smanjenim kortikosteroidnim djelovanjem. Vilanterol se prvenstveno metabolizira putem O-dealkilacije na niz metabolita sa značajno smanjenim β_1 i β_2-agonističkim djelovanjem.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, flutikazonfuroat se u ljudi uglavnom eliminirao metabolizmom, a metaboliti su se izlučivali gotovo isključivo u feces, pri čemu se <1% pronađene radioaktivne doze izlučilo u mokraću.

U ispitivanju u ljudi, u kojem je peroralnim putem primijenjen radiooznačen lijek, vilanterol se nakon peroralne primjene eliminirao prvenstveno metabolizmom, a metaboliti su se izlučivali u mokraću i feces, pa je tako približno 70% radioaktivne doze pronađeno u mokraći, a 30% u fecesu. Prividni poluvijek eliminacije vilanterola u plazmi nakon jedne inhalacijske primjene flutikazonfuroata/vilanterola u prosjeku je iznosio 2,5 sata. Efektivni poluvijek akumulacije vilanterola, utvrđen na temelju inhalacijske primjene ponovljenih doza vilanterola od 25 mikrograma, iznosi 16,0 sati u ispitanika s astmom odnosno 21,3 sata u ispitanika s KOPB-om.

Pedijatrijska populacija

Nema preporuka za prilagođavanje doze u adolescenata (u dobi od 12 ili više godina). Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola ispitivale su se u djece u dobi od 5 do 11 godina, no ne mogu se dati preporuke o doziranju (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost flutikazonfuroata/vilanterola u djece mlađe od 5 godina nisu ustanovljene.

Posebne populacije

Starije osobe

Učinci životne dobi na farmakokinetiku flutikazonfuroata i vilanterola utvrđeni su u ispitivanjima faze III u bolesnika s KOPB-om i astmom. Nije dokazano da životna dob (12 - 84 godine) utječe na farmakokinetiku flutikazonfuroata i vilanterola u ispitanika s astmom.

Nema preporuka za prilagođavanje doze u starijih ispitanika s astmom niti u starijih ispitanika s KOPB-om.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kliničko farmakološko ispitivanje flutikazonfuroata/vilanterola pokazalo je da teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min) nije rezultiralo značajno većom izloženošću flutikazonfuroatu ili vilanterolu niti izraženijim sistemskim učincima kortikosteroida ili beta$_2$-agonista u odnosu na zdrave ispitanike.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Učinci hemodijalize nisu ispitivani.

Oštećenje jetrene funkcije

Nakon primjene ponovljenih doza flutikazonfuroata/vilanterola tijekom 7 dana, došlo je do povećanja sistemske izloženosti flutikazonfuroatu (do tri puta prema vrijednosti $AUC_{(0–24)}$) u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, B ili C) u odnosu na zdrave ispitanike. Povećanje sistemske izloženosti flutikazonfuroatu u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B; flutikazonfuroat/vilanterol od 184/22 mikrograma) povezano je s prosječnim smanjenjem kortizola u serumu od 34% u odnosu na zdrave ispitanike. Sistemska izloženost flutikazonfuroatu uz normalizirano doziranje lijeka bila je slična u ispitanika s umjerenim i u onih s teškim oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B ili C).

Nakon primjene ponovljenih doza flutikazonfuroata/vilanterola tijekom 7 dana, nije bilo značajnog povećanja sistemske izloženosti vilanterolu (C_{max} i AUC) u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, B ili C).

Flutikazonfuroat/vilanterol nije klinički značajno utjecao na sistemske učinke beta-adrenergičkih lijekova (srčani ritam ili kalij u serumu) u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vilanterol, 22 mikrograma) niti u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vilanterol, 12,5 mikrograma) u odnosu na zdrave ispitanike.

Ostale posebne populacije

U ispitanika s astmom procijenjene vrijednosti $AUC_{(0-24)}$ flutikazonfuroata za ispitanike iz istočne Azije, Japana i jugoistočne Azije (12-13% ispitanika) bile su u prosjeku 33% do 53% više u odnosu na ostale rasne skupine. Međutim, nije bilo dokaza da je veća sistemska izloženost u ovoj populaciji povezana s većim učinkom na izlučivanje kortizola u mokraću tijekom 24 sata. U prosjeku se predviđa da je C_{max} vilanterola 220 do 287% viši u ispitanika azijskog podrijetla nego u ispitanika iz ostalih rasnih skupina, dok im je $AUC_{(0-24)}$ usporediv. Međutim, nema dokaza da je povećani C_{max} vilanterola rezultirao klinički značajnim učincima na srčani ritam.

Spol, tjelesna težina i ITM

Na temelju farmakokinetičke analize podataka iz ispitivanja faze III, u kojima je sudjelovalo 1213 ispitanika sa astmom (712 žena), nema dokaza da spol, tjelesna težina ili ITM (indeks tjelesne mase) utječu na farmakokinetiku flutikazonfuroata.

Na temelju farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u 856 ispitanika s astmom (500 žena), nema dokaza da spol, tjelesna težina ili ITM utječu na farmakokinetiku vilanterola.

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola, tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakološki i toksikološki učinci zabilježeni kod primjene flutikazonfuroata ili vilanterola u nekliničkim ispitivanjima bili su oni koji se tipično povezuju s glukokortikoidima ili $beta_2$-agonistima. Primjena flutikazonfuroata u kombinaciji s vilanterolom nije rezultirala značajnom novom toksičnošću.

Genotoksičnost i kancerogenost

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat se nije pokazao genotoksičnim u standardnom skupu ispitivanja niti kancerogenim u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije na štakorima ili miševima pri razinama izloženosti sličnima onima kod najveće preporučene doze u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.

Vilanteroltrifenatat

U ispitivanjima genske toksičnosti vilanterol (u obliku alfa-fenilcinamata) i trifenilacetatna kiselina nisu bili genotoksični, što ukazuje na to da vilanterol (u obliku trifenatata) ne predstavlja genotoksičan rizik za ljude.

Sukladno nalazima za druge $beta_2$-agoniste, vilanteroltrifenatat je u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije imao proliferativne učinke na reproduktivni sustav u ženki štakora i miša te na hipofizu u štakora. Nije primijećeno povećanje incidencije tumora u štakora odnosno miševa pri razinama izloženosti koje su bile 1,2 odnosno 30 puta veće od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.

Toksični učinci na reprodukciju i razvoj

Flutikazonfuroat

Učinci zabilježeni nakon inhalacijske primjene flutikazonfuroata u kombinaciji s vilanterolom u štakora bili su slični učincima zabilježenima kod primjene samo flutikazonfuroata.
Flutikazonfuroat nije imao teratogen učinak na štakore ni kuniće, ali je usporio razvoj u štakora i izazvao abortus u kunića pri primjeni doza toksičnih za skotne ženke. Nisu primijećeni učinci na razvoj štakora pri razinama izloženosti približno 3 puta većima od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat nije imao teratogen učinak u štakora. U inhalacijskim ispitivanjima na kunićima vilanteroltrifenatat je izazvao učinke slične učincima zabilježenima kod ostalih $beta_2$-agonista (rascjep nepca, otvoreni kapci, spojeni segmenti prsne kosti, fleksura/malrotacija ekstremiteta). Kod supkutane primjene nisu primijećeni učinci pri razinama izloženosti 84 puta većima od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi u ljudi, utvrđene na temelju AUC-a.
Ni flutikazonfuroat ni vilanteroltrifenatat nisu imali štetne učinke na plodnost niti na prenatalni i postnatalni razvoj u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine
Rok valjanosti nakon otvaranja podloška: 6 tjedana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Napišite datum kad je inhalator potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici. Datum treba dodati čim je inhalator izvađen iz podloška.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalator Ellipta sastoji se od svijetlosivog tijela, žutog poklopca nastavka za usne i brojača doza, a zapakiran je u podložak od višeslojne folije koji sadrži vrećicu sa silika gelom kao sredstvom za sušenje. Podložak je zatvoren pokrovnom folijom koja se može odlijepiti.

Inhalator je višedijelni uređaj koji se sastoji od polipropilena, polietilena visoke gustoće, polioksimetilena, polibutilen tereftalata, akrilonitril butadien stirena, polikarbonata i nehrđajućeg čelika.

Inhalator sadrži dvije blister trake od višeslojne aluminijske folije s ukupno 14 ili 30 doza (terapija za 14 ili 30 dana).

Veličine pakiranja: inhalatori sa 14 ili 30 doza. Višestruko pakiranje s 3 inhalatora x 30 doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studenog 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA)

92/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 92 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 92 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
14 doza
30 doza
1 inhalator s 14 doza
1 inhalator s 30 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEDANPUT NA DAN
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

relvar ellipta 92:22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA OMOTU (S PLAVIM OKVIROM - VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

92/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 92 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 92 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
Višestruko pakiranje: 90 (3 inhalatora s 30) doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEDANPUT NA DAN
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/886/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

relvar ellipta 92:22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA)

184/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 184 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 184 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
14 doza
30 doza
1 inhalator s 14 doza
1 inhalator s 30 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEDANPUT NA DAN
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

relvar ellipta 184:22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA OMOTU (S PLAVIM OKVIROM - VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

184/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 184 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 184 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
Višestruko pakiranje: 90 (3 inhalatora s 30) doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEDANPUT NA DAN
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/886/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

relvar ellipta 184:22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA – SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

92/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 92 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 92 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani
30 doza
1 inhalator s 30 doza
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEDANPUT NA DAN
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/886/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

relvar ellipta 92:22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA – SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

184/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 184 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 184 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani
30 doza
1 inhalator s 30 doza
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

JEDANPUT NA DAN
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/886/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

relvar ellipta 184:22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA PODLOŠKU

92/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 92/22 μg prašak inhalata

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GSK Logo
GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati dok niste spremni za inhalaciju.
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

14 doza
30 doza

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA PODLOŠKU

184/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA

Relvar Ellipta 184/22 µg prašak inhalata

flutikazonfuroat/vilanterol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GSK Logo
GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati dok niste spremni za inhalaciju.
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

14 doza
30 doza

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA INHALATORU

92/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Relvar Ellipta 92/22 μg prašak inhalata

flutikazonfuroat/vilanterol

Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.
Baciti nakon:

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

14 doza
30 doza

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA INHALATORU

184/22 mikrograma

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Relvar Ellipta 184/22 μg prašak inhalata

flutikazonfuroat/vilanterol

Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.
Baciti nakon:

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

14 doza
30 doza

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Relvar Ellipta 92 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani
Relvar Ellipta 184 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

flutikazonfuroat/vilanterol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Relvar Ellipta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Relvar Ellipta
3. Kako primjenjivati Relvar Ellipta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Relvar Ellipta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
   Upute za primjenu korak po korak

1. Što je Relvar Ellipta i za što se koristi

Relvar Ellipta sadrži dvije djelatne tvari: flutikazonfuroat i vilanterol. Dostupne su dvije različite doze lijeka Relvar Ellipta: flutikazonfuroat od 92 mikrograma/vilanterol od 22 mikrograma i flutikazonfuroat od 184 mikrograma/vilanterol od 22 mikrograma.

Doza od 92/22 mikrograma koristi se za redovito liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti (**KOPB**) u odraslih osoba te **astme** u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina.

Doza od 184/22 mikrograma koristi se za liječenje **astme** u odraslih osoba i adolescenata u dobi 12 i više godina. Doza od 184/22 mikrograma nije odobrena za liječenje KOPB-a.

Relvar Ellipta se mora primjenjivati svaki dan, a ne samo onda kada imate dišne tegobe ili druge simptome KOPB-a i astme. Ne smije se primjenjivati za ublažavanje simptoma u slučaju naglog napadaja s nedostatkom zraka ili piskanjem pri disanju. U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol). Ako nemate brzodjelujući inhalacijski lijek, obratite se svom liječniku.

Flutikazonfuroat pripada skupini lijekova koje nazivamo kortikosteroidima ili steroidima. Kortikosteroidi smanjuju upalu. Smanjuju oticanje i nadraženost malih dišnih putova u plućima i na taj način postupno ublažavaju tegobe s disanjem. Kortikosteroidi također pomažu u sprječavanju napadaja astme i pogoršanja KOPB-a.

Vilanterol pripada skupini lijekova koje nazivamo dugodjelujućim bronhodilatatorima. Opušta mišiće malih dišnih putova u plućima. Na taj se način otvaraju dišni putovi te se olakšava ulazak zraka u pluća i izlazak zraka iz pluća. Ako se uzima redovito, pomaže u održavanju malih dišnih putova otvorenima.

Ako redovito uzimate ova dva lijeka zajedno, bolje ćete kontrolirati tegobe s disanjem nego da bilo koji od njih uzimate samostalno.

Astma je ozbiljna i dugotrajna plućna bolest u kojoj dolazi do stezanja mišića koji okružuju manje dišne puteve (*bronhokonstrikcija*) te do oticanja i nadraženosti (*upala*) malih dišnih puteva. Simptomi dolaze i prolaze, a uključuju nedostatak zraka, piskanje pri disanju, stezanje u prsima i kašalj. Pokazalo se da Relvar Ellipta smanjuje razbuktavanje i simptome astme.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je ozbiljna i dugotrajna plućna bolest kod koje dišni putovi postaju upaljeni i zadebljani. Simptomi uključuju nedostatak zraka, kašalj, nelagodu u prsima i iskašljavanje sluzi. Pokazalo se da Relvar Ellipta smanjuje razbuktavanje simptoma KOPB-a.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Relvar Ellipta

Nemojte primjenjivati Relvar Ellipta
- ako ste **alergični** na flutikazonfuroat, vilanterol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako mislite da se gore navedeno odnosi na Vas, **nemojte primjenjivati Relvar Ellipta** dok se ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije primjene lijeka Relvar Ellipta:
- ako imate **bolest jetre** jer bi mogla postojati veća vjerojatnost pojave nuspojava. Ako imate umjerenu ili tešku jetrenu bolest, Vaš liječnik će ograničiti dozu lijeka Relvar Ellipta na manju jačinu (92/22 mikrograma jedanput na dan).
- ako imate **srčane tegobe** ili **povišen krvni tlak.**
- ako imate **tuberkulozu** (TB) **pluća** ili **dugotrajne** ili **neliječene infekcije**.
- ako Vam je ikada rečeno da imate **šećernu bolest** ili visoku razinu šećera u krvi.
- ako imate **problema sa štitnjačom**.
- ako imate **niski kalij** u Vašoj krvi.
- u slučaju zamućenog vida ili drugih **poremećaja vida**.

Obratite se svom liječniku prije primjene ovog lijeka ako mislite da se nešto od navedenoga odnosi na Vas.

Tijekom liječenja lijekom Relvar Ellipta

Trenutne tegobe s disanjem
Ako primijetite stezanje u prsnom košu, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka neposredno nakon uporabe inhalatora Relvar Ellipta:
odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć jer biste mogli imati ozbiljno stanje koje se naziva paradoksalni bronhospazam.

- obratite se svom liječniku ako primijetite da Vam je vid zamućen ili ako primijetite druge poremećaje vida.
- obratite se svom liječniku ako primijetite povećanu žeđ, učestalo mokrenje ili neobjašnjiv umor (znakovi visoke razine šećera u krvi).

Infekcija pluća
Ako primjenjujete ovaj lijek za KOPB, može postojati povećan rizik od nastanka infekcije pluća poznate kao upala pluća. Pogledajte dio 4. za informacije o simptomima na koje treba obratiti pozornost prilikom primjene ovog lijeka. **Obavijestite svog liječnika što je prije moguće ako se pojavi neki od navedenih simptoma.**

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina za liječenje astme ni djeci i adolescenatima bilo koje dobi za liječenje KOPB-a.

Drugi lijekovi i Relvar Ellipta
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ako niste sigurni što Vaš lijek sadrži, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja ovog lijeka ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Ti lijekovi uključuju:
- lijekove pod nazivom beta-blokatori, poput metoprolola, koji se koriste za liječenje **povišenog krvnog tlaka** ili **srčanih tegoba**
- ketokonazol, koji se koristi za liječenje **gljivičnih infekcija**
- ritonavir ili kobicistat, koji se koristi za liječenje **HIV infekcije**
- dugodjelujuće beta-2-adrenergičke agoniste, poput salmeterola.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od tih lijekova. Vaš liječnik će Vas možda htjeti pažljivo pratiti ako uzimate takve lijekove, jer oni mogu povećati nuspojave lijeka Relvar Ellipta.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte primijeniti ovaj lijek ako ste trudni, osim ako Vam liječnik ne kaže da to smijete učiniti.

Nije poznato mogu li se sastojci ovog lijeka izlučivati u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate se obratiti svom liječniku** prije nego primijenite Relvar Ellipta. Nemojte primijeniti ovaj lijek ako dojite, osim ako Vam liječnik ne kaže da to smijete učiniti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da bi ovaj lijek mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Relvar Ellipta sadrži laktozu
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego što primijenite ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati Relvar Ellipta

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Astma
Preporučena doza za liječenje astme je jedna inhalacija (92 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola) jedanput na dan, u isto vrijeme svakoga dana.

Ako imate tešku astmu, liječnik će možda donijeti odluku da morate primjenjivati jednu inhalaciju jačeg inhalatora (184 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola). Ta se doza također primjenjuje jedanput na dan, u isto vrijeme svakoga dana.

KOPB
Preporučena doza za liječenje KOPB-a je jedna inhalacija (92 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola) jedanput na dan, u isto vrijeme svakoga dana.

Jača doza lijeka Relvar Ellipta (184 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola) nije prikladna za liječenje KOPB-a.

Relvar Ellipta namijenjen je za inhaliranje kroz usta.

Primjenjujte Relvar Ellipta svakoga dana u isto vrijeme jer je on učinkovit tijekom 24 sata
Od iznimne je važnosti da lijek primjenjujete svakoga dana prema uputama liječnika. Na taj ćete se način lakše osloboditi simptoma danju i noću.

Relvar Ellipta se ne smije primjenjivati za ublažavanje simptoma u slučaju naglog napadaja s nedostatkom zraka ili piskanjem pri disanju. U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol).

Ako ostajete bez zraka, primjećujete piskanje pri disanju ili primjenjujete brzodjelujući inhalacijski lijek češće nego obično, posjetite svog liječnika.

Kako primjenjivati Relvar Ellipta
Za više informacija pročitajte "Upute za primjenu korak po korak" nakon dijela 6. ove upute.

Relvar Ellipta namijenjen je za inhaliranje kroz usta. Lijek Relvar Ellipta ne morate posebno pripremati za primjenu, čak ni kada ga koristite prvi puta.

Ako Vam se simptomi ne poboljšaju
Ako Vam se simptomi (nedostatak zraka, piskanje pri disanju, kašalj) ne poboljšaju ili se pogoršaju, ili primjenjujete brzodjelujući inhalacijski lijek češće nego inače:

obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako primijenite više lijeka Relvar Ellipta nego što ste trebali
Ako slučajno primijenite više lijeka Relvar Ellipta nego što Vam je liječnik rekao, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ako je moguće, pokažite im inhalator, pakiranje ili ovu uputu. Možda ćete primijetiti da Vam srce kuca brže nego inače, da drhtite ili da imate glavobolju.

Ako ste primjenjivali više lijeka nego što je preporučeno tijekom duljeg vremenskog razdoblja, iznimno je važno da zatražite savjet svog liječnika ili ljekarnika. Naime, veće doze lijeka Relvar Ellipta mogu smanjiti količinu steroidnih hormona koje Vaše tijelo prirodno stvara.

Ako ste zaboravili primijeniti Relvar Ellipta
Nemojte inhalirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo primijenite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako dođe do piskanja pri disanju, ako ostanete bez zraka ili ako se pojave drugi simptomi napadaja astme, **primijenite brzodjelujući inhalacijski lijek** (npr. salbutamol), a zatim zatražite savjet liječnika.

Nemojte prestati primjenjivati Relvar Ellipta bez prethodnog savjetovanja
Primjenjujte ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam je liječnik preporučio. Lijek će biti djelotvoran samo dok ga primjenjujete. Nemojte prestati primjenjivati lijek, osim ako Vam to ne kaže liječnik, čak i ako se osjećate bolje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
Ako imate bilo koji od sljedećih simptoma nakon primjene lijeka Relvar Ellipta **prekinite primjenu ovog lijeka i odmah obavijestite svog liječnika.**
- kožni osip (*koprivnjača*) ili crvenilo
- oticanje, katkada lica ili usta (*angioedem*)
- piskanje pri disanju, kašalj ili otežano disanje
- osjećaj iznenadne slabosti ili ošamućenosti (koji mogu dovesti do kolapsa ili gubitka svijesti)

Tegobe s disanjem neposredno nakon primjene lijeka

Tegobe s disanjem neposredno nakon primjene lijeka Relvar Ellipta su rijetke.
Ako Vam se disanje ili piskanje u plućima pogoršaju neposredno nakon primjene lijeka Relvar Ellipta, odmah **ga prestanite primjenjivati** i **zatražite liječničku pomoć**.

Upala pluća (infekcija pluća) (česta nuspojava, može se javiti u do 1 na 10 osoba)
Obavijestite svog liječnika ako se pri primjeni lijeka Relvar Ellipta pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava - može se raditi o simptomima infekcije pluća:
- vrućica ili zimica
- pojačano lučenje sluzi, promjena boje sluzi
- pojačan kašalj ili otežano disanje.

Ostale nuspojave:

Vrlo česte nuspojave
Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:
- glavobolja
- prehlada.

Česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:
- bolne, uzdignute mrlje u ustima ili grlu izazvane gljivičnom infekcijom (*kandidijaza*). Ispiranje usta vodom odmah nakon primjene lijeka Relvar Ellipta može pomoći u sprječavanju pojave ove nuspojave.
- upala pluća *(bronhitis*)
- infekcija nosnih sinusa ili grla
- gripa
- bol i nadraženost ždrijela i grla
- upala sinusa
- svrbež, curenje ili začepljenost nosa
- kašalj
- glasovni poremećaji
- slabljenje kostiju koje izaziva prijelome
- bol u trbuhu
- bol u leđima
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- bol u zglobovima
- mišićni grčevi.

Manje česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:
- nepravilni otkucaji srca
- zamućen vid
- povećanje razine šećera u krvi (*hiperglikemija*).

Rijetke nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 1000** osoba
- brži otkucaji srca (*tahikardija*)
- osjećaj lupanja srca (*palpitacije*)
- tremor
- anksioznost.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Relvar Ellipta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, podlošku i inhalatoru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati inhalator u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage i otvoriti ga tek neposredno prije prve uporabe. Kad se podložak otvori, inhalator se može upotrijebiti unutar 6 tjedana, počevši od datuma otvaranja podloška. Napišite datum kad je lijek potrebno baciti na predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum treba dodati čim je inhalator izvađen iz podloška.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, **treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu**.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Relvar Ellipta sadrži
- Djelatne tvari su flutikazonfuroat i vilanterol.
- Doza od 92/22 µg: jedna pojedinačna inhalacija daje primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 92 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).
- Doza od 184/22 µg: jedna pojedinačna inhalacija daje primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 184 mikrograma flutikazonfuroata i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Relvar Ellipta sadrži laktozu“ u dijelu 2.) i magnezijev stearat.

Kako Relvar Ellipta izgleda i sadržaj pakiranja
Relvar Ellipta je prašak inhalata, dozirani.
Inhalator Ellipta sastoji se od svijetlosivog inhalatora sa žutim poklopcem nastavka za usta i brojačem doza. Zapakiran je u podložak od višeslojne folije s pokrovnom folijom koja se može odlijepiti. Podložak sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje koje služi za smanjivanje količine vlage u pakiranju. Kad skinete pokrovnu foliju s podloška, bacite sredstvo za sušenje – nemojte ga jesti niti udisati. Inhalator se nakon otvaranja ne mora čuvati u podlošku od višeslojne folije.

Relvar Ellipta dostupan je u pakiranjima od 1 inhalatora koji sadrži 14 ili 30 doza (terapija za 14 ili 30 dana) i višestrukim pakiranjima koja sadrže 90 (3 inhalatora s 30) doza (terapija za 90 dana). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska
D24 YK11

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: + 36 23 501301
bc-hu@berlin-chemie.com

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

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

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

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>

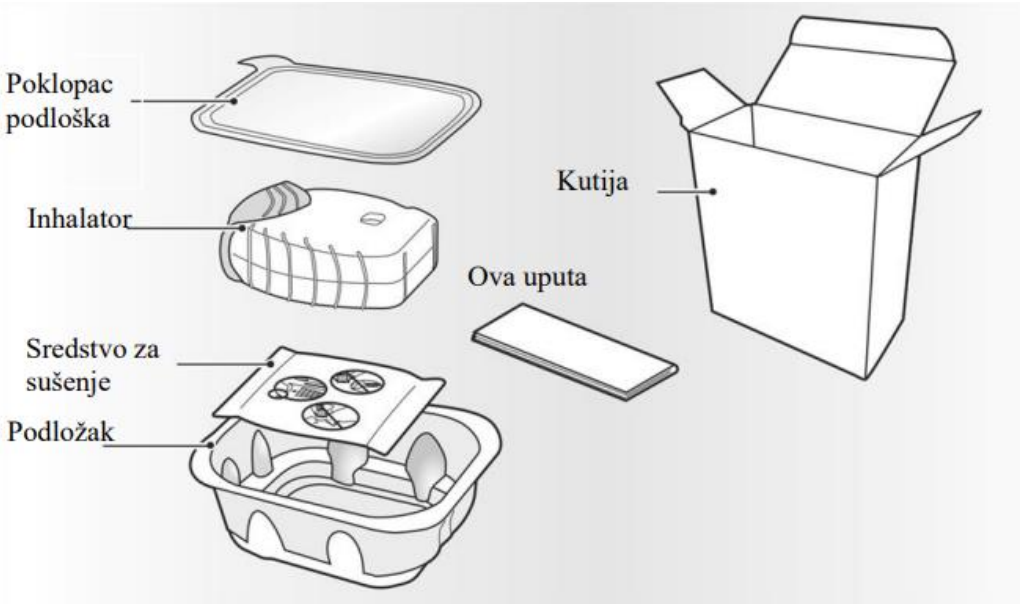
Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Upute za primjenu korak po korak

Što je Ellipta inhalator?
Kada koristite Relvar Ellipta po prvi puta, ne morate provjeravati radi li ispravno niti ga morate posebno pripremati za uporabu. Samo slijedite ove upute koje opisuju njegovu uporabu korak po korak.

Vaša kutija s Relvar Ellipta inhalatorom sadrži



Inhalator je zapakiran u podložak. **Nemojte otvarati podložak dok ne budete spremni početi koristiti svoj lijek.** Kada ste spremni upotrijebiti inhalator, odlijepite poklopac kako biste otvorili podložak. Podložak sadrži vrećicu **sa sredstvom za sušenje** radi smanjenja količine vlage. Bacite tu vrećicu sa sredstvom za sušenje – **nemojte** je otvarati, jesti niti udisati.



Kad izvadite inhalator iz podloška, bit će u 'zatvorenom 'položaju. **Nemojte otvarati inhalator dok ne budete spremni inhalirati dozu lijeka.** Kad se podložak otvori, napišite datum kad je lijek potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je

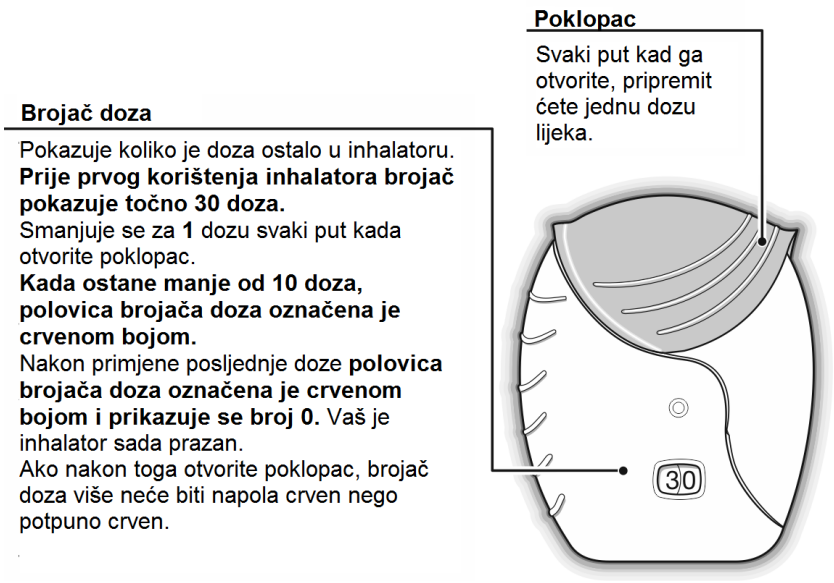
6 tjedana od datuma otvaranja podloška. **Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti**. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Upute za primjenu korak po korak prikazane u nastavku za Ellipta inhalator od 30 doza (terapija za 30 dana) također se odnose na Ellipta inhalator od 14 doza (terapija za 14 dana).

1. Prije primjene pročitajte ovaj tekst

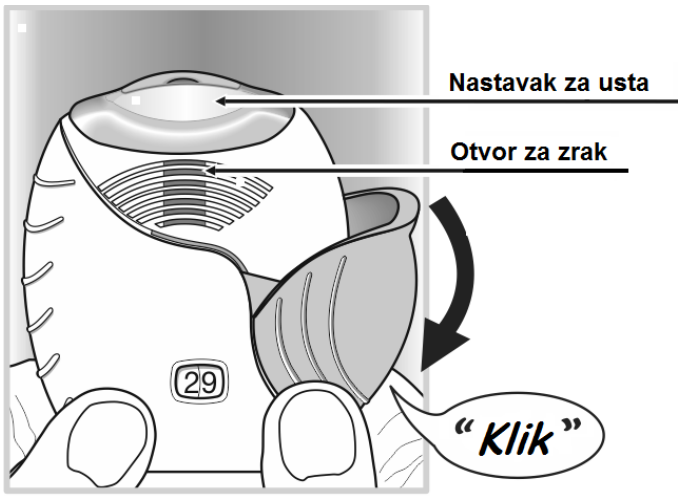
Ako otvorite i zatvorite poklopac inhalatora bez inhaliranja lijeka, izgubit ćete dozu.
Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhalaciju.
Nije moguće slučajno uzeti veću dozu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.



2. Pripremite dozu

Otvorite poklopac tek onda kada ste spremni inhalirati dozu. Nemojte tresti inhalator.

- **Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete "klik".**



Vaš je lijek sada spreman za inhaliranje.
Broj na brojaču doza smanjit će se za **1** u znak potvrde.

- **Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete "klik", inhalator neće isporučiti lijek.** Vratite ga ljekarniku i zatražite savjet.

3. Inhalirajte lijek

- **Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode.**
  Nemojte izdisati u inhalator.

- **Stavite nastavak za usta među usne i čvrsto ga obujmite usnama.**
  Nemojte prstima blokirati otvore za zrak.



- **Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite dah koliko god dugo možete (barem 3-4 sekunde).**

- **Izvadite inhalator iz usta.**

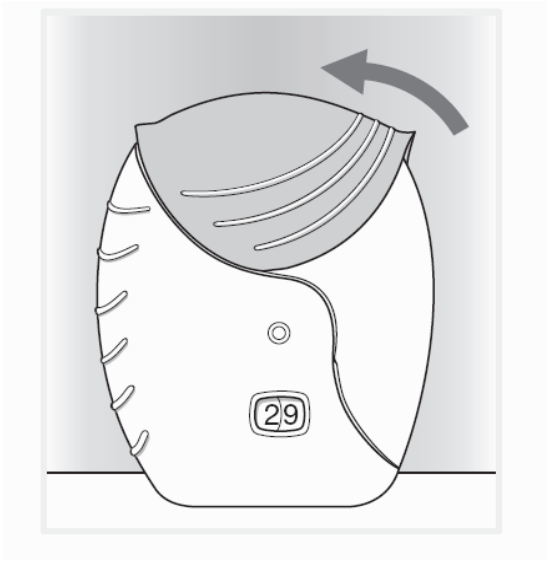
- **Polako i nježno izdahnite.**

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Ako želite očistiti nastavak za usta, upotrijebite **suhu maramicu prije** zatvaranja poklopca.

4. Zatvorite inhalator i isperite usta

- **Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.**



- **Isperite usta vodom nakon korištenja inhalatora, nemojte je progutati.**

Time ćete smanjiti vjerojatnost pojave nuspojava poput boli u ustima ili grlu.