

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Relvar Ellipta 92 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

92 mikrogramm flutikazon-furoát és 22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifűjt adagonként (szájfeltétből kiáramló adagonként). Ez 100 mikrogramm flutikazon-furoát és 25 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) a készülékben levő adagnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok:

Kb. 25 mg laktóz (monohidrát formájában) kifűjt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.  
(Inhalációs por).

Fehér por világosszürke színű inhalátorban, sárga szájfeltét fedővel és adagszámlálóval.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Asztma

A Relvar Ellipta az asztma rendszeres kezelésére javallott felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, ha kombinált gyógyszerkészítmény (hosszú hatású béta<sub>2</sub>-agonista és inhalációs szteroid) alkalmazására van szükség:

- a beteg nem megfelelően kontrollált inhalációs szteroiddal és szükség szerint adagolt inhalációs rövid hatású béta<sub>2</sub>-agonistával,
- inhalációs kortikoszteroiddal és hosszú hatású béta<sub>2</sub>-agonistával már megfelelően kontrollált betegek.

COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)

A Relvar Ellipta a COPD tüneti kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a FEV<sub>1</sub> az elvárt normálérték <70%-a (bronchodilatátor alkalmazása után), valamint a kórtörténetben exacerbációk szerepelnek a rendszeres bronchodilatátor-terápia ellenére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Asztma

Az asztmás betegeknél a betegségük súlyosságának megfelelő adag flutikazon-furoát (FF) tartalmú Relvar Ellipta hatáserősséget kell alkalmazni. A gyógyszert rendelő orvosnak tudnia kell, hogy asztmás betegeknél a naponta egyszer alkalmazott 100 mikrogramm flutikazon-furoát (FF) hozzávetőleg a naponta kétszer alkalmazott 250 mikrogramm flutikazon-propionáttal (FP) egyenértékű, míg a naponta egyszer alkalmazott 200 mikrogramm FF hozzávetőleg a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP-tal egyenértékű.

*Felnőttek, valamint 12 éves és idősebb serdülők*

A Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősség egy adagjának napi egyszeri belégzését kell mérlegelni kezdőadagként olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik alacsony vagy közepes dózisu inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-agonista kombinációs kezelést igényelnek. Ha az asztma nem kontrollálható megfelelően a Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammos hatáserősségével, a dózist 184/22 mikrogrammra növelhető, amely az asztma kontrolljának további javulását eredményezheti.

A betegeket rendszeresen egy egészségügyi szakembernek kell ellenőriznie annak érdekében, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol dózis optimális maradjon, és azon csak orvosi utasításra változtassanak. A dózist arra a legalacsonyabb szintre kell beállítani, amelynél fenntartható a tünetek hatékony kontrollja.

A Relvar Ellipta 184/22 mikrogrammos hatáserősségének alkalmazását kell mérlegelni olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb serdülőknél, akik nagyobb inhalációs kortikoszteroid dózist igényelnek hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-agonistával kombinációban.

A betegek általában a légzésfunkció javulását tapasztalják a Relvar Ellipta belégzését követő 15 percen belül. Azonban tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy rendszeres napi alkalmazás szükséges az asztma tüneteinek kontrollálásához, és a gyógyszert tünetmentesség esetén is alkalmazni kell.

Ha két adag alkalmazása közötti időszakban tünetek lépnek fel, akkor azonnali tünetenyhítésre inhalációs, rövid hatású béta<sub>2</sub>-agonistát kell alkalmazni.

#### *12 évesnél fiatalabb gyermekek*

A Relvar Ellipta biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében asztma javallatban még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### COPD

#### *18 éves és idősebb felnőttek*

Egy belégzés a Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammból naponta egyszer.

A Relvar Ellipta 184/22 mikrogrammos hatáserőssége nem javallott COPD-ben. A 184/22 mikrogrammos kiszárazásnak nincs további előnye a 92/22 mikrogrammos hatáserősséghez képest, és fennáll a pneumonia, továbbá a szisztémás kortikoszteroidokkal kapcsolatos mellékhatások potenciálisan fokozott kockázata (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A betegek általában a Relvar Ellipta belégzését követő 16-17 percen belül tapasztalják a légzésfunkció javulását.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Relvar Ellipta-nak gyermekeknél COPD javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

### Speciális betegpopulációk

#### *Idős (65 év feletti) betegek*

Ebben a populációban a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Ebben a populációban a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

## *Májkárosodás*

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok a szisztémás flutikazon-furoát expozíció (mind a  $C_{max}$ , mind az AUC) emelkedését mutatták (lásd 5.2 pont).

Óvatosság szükséges a májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás során, akiknél magasabb a kortikoszteroidokkal kapcsolatos szisztémás mellékhatások kockázata.

Közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodás esetén a legnagyobb dózis 92/22 mikrogramm (lásd 4.4 pont).

### Az alkalmazás módja

A Relvar Ellipta csak inhalációra alkalmazható.

A gyógyszert minden nap a nap azonos időszakában kell alkalmazni.

A végső döntést az esti vagy reggeli alkalmazásról a kezelőorvosnak kell meghoznia.

Ha egy dózis kimaradt, a soron következő dózist a következő napon, a szokásos időpontban kell alkalmazni.

Ha a gyógyszert hűtőszekrényben tárolják, az alkalmazás előtt legalább egy órán át kell hagyni, hogy szobahőmérsékletre melegedjen.

Az inhalátor első alkalommal történő alkalmazása esetén nem szükséges a megfelelő működés ellenőrzése, vagy hogy bármilyen különleges módon történő alkalmazásra kelljen előkészíteni. A lépésről lépésre megadott alkalmazási utasítást kell követni.

Az Ellipta inhalátor egy tálcába van csomagolva, amely egy nedvszívó tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentésére. A nedvszívó tasakot ki kell dobni, és nem szabad kinyitni, tartalmát megenni vagy belelegezni.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissa ki a tálcát mindaddig, amíg nem áll készen a gyógyszeradag belégzésére.

A tálcából való kivételét követően az inhalátor „zárt” állásban lesz. A „Megsemmisítés dátumát” fel kell írni az inhalátor címkéjén lévő területre. A „Megsemmisítés dátuma” a tálca felnyitásától számított 6 hét. Ezután az időpont után az inhalátor nem használható tovább. A tálca az első felnyitást követően eldobható.

A gyógyszer belégzését követően a betegeknek vízzel, lenyelés nélkül ki kell öblíteniük a szájukat.

Az alábbiakban olvasható, 30 adagos Ellipta inhalátorra (30 napra elegendő adag) vonatkozó lépésről lépésre megadott használati útmutató érvényes a 14 adagos Ellipta inhalátorra is (14 napra elegendő adag).

### **Használati útmutató**

#### **1. Olvassa el ezt az útmutatót a gyógyszer alkalmazása előtt**

Ha az inhalátor fedele kinyílik és bezárul a gyógyszer belégzése nélkül, akkor az az adag elveszett. Az elveszett adag biztonságban az inhalátorban marad, de a továbbiakban már nem lesz belelegezhető. Nem lehetséges a nagyobb adagok véletlenszerű alkalmazása vagy kétszeres adag egyszerre történő belégzése.

### Adagszámláló

Mutatja, hogy mennyi gyógyszeradag maradt az inhalátorban.

**Az inhalátor első használata előtt pontosan 30 adagot mutat.**

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, a számláló 1-gyel kevesebbet mutat.

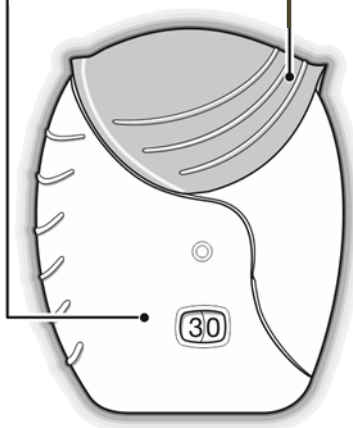
**Amikor 10-nél kevesebb adag marad, az adagszámláló fele piros lesz.**

Miután Ön felhasználta az utolsó adagot, **a dózisszámláló fele piros lesz, és a „0” szám jelenik meg a kijelzőn.** Az inhalátor ekkor üres.

Ha Ön ezután felnyitja a fedelet, az adagszámláló félig pirosról teljesen pirosra változik.

### Fedél

Minden alkalommal, amikor Ön felnyitja a fedelet, előkészíti a gyógyszer egy adagját.



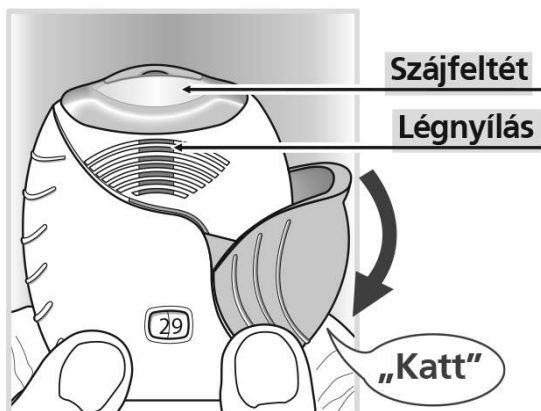
## 2. Hogyan kell előkészíteni egy adagot

Nyissa fel a fedelet, ha készen áll az adag belégzésére. **Ne rázza fel az inhalátort!**

Húzza lefelé a fedelet addig, amíg egy **kattanást** hall.

A gyógyszer most készen áll a belégzésre. Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéséként.

Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor Ön a **kattanó hangot** hallja, az inhalátor nem fog kibocsátani gyógyszert. Vigye vissza a készüléket a gyógyszerészhez, és kérjen tanácsot.



## 3. Hogyan lélegezze be a gyógyszert

Tartsa az inhalátort távolabb a szájától, és lélegezzen ki kényelmesen.

Ne fújja vissza a levegőt a készülékbe.

Vegye a szájfeltétet az ajkai közé, majd szorosan zárja össze körülötte az ajkait.

Ne zárja el ujjával a légnyílást.

Vegyen egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetet. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).

- Vegye ki az inhalátort a szájából.
- Lassan és finoman fújja ki a levegőt.



**Az adag belégzéséhez  
illessze ajkait a szájfeltét  
előformázott részére.**

**Ne zárja el ujjával a  
légnyílást.**

Nem feltétlenül fogja érezni a gyógyszer ízét, illetve bejutását akkor sem, ha helyesen használja az inhalátort.

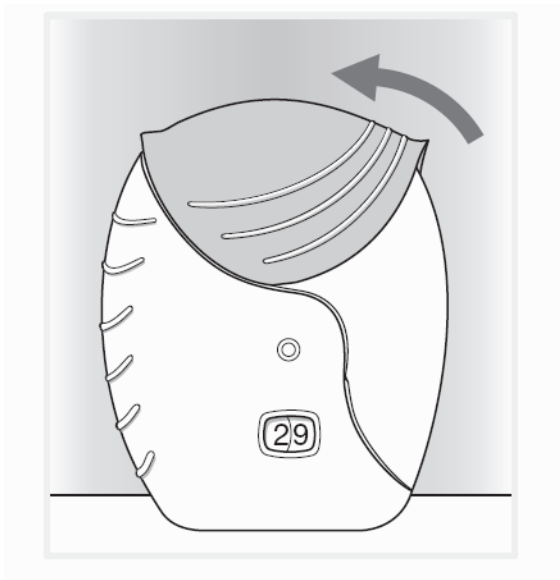
Ha meg kívánja tisztítani a szájfeltétet, használjon **száraz textíliát, mielőtt** lecsukja a fedelet.

#### **4. Csukja be az inhalátort és öblítse ki a száját**

Húzza felfelé a fedelet addig, amíg az el nem fedí a szájfeltétet.

Az inhalátor használata után öblítse ki a száját vízzel, de ne nyelje le a vizet.

Ez csökkenti a valószínűségét annak, hogy mellékhatásként sebek alakuljanak ki a szájban vagy a torokban.



### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### A betegség súlyosbodása

A flutikazon-furoát/vilanterol nem használható akut asztmás tünetek vagy COPD akut exacerbációi kezelésére, amelyekhez rövid hatástartamú bronchodilatátor szükséges. A tünetek enyhítésére alkalmazott rövid hatástartamú rohamoldó bronchodilatátorok fokozódó használata a betegség kontrollszintjének romlását jelzi, és orvosi kivizsgálás szükséges.

A betegeknek nem szabad abbahagyniuk az asztma, illetve a COPD flutikazon-furoát/vilanterollal történő kezelését orvosi felügyelet nélkül, mert a tünetek a kezelés abbahagyását követően kiújulhatnak.

Asztmával kapcsolatos mellékhatások és exacerbációk fordulhatnak elő a flutikazon-furoát/vilanterol kezelés során. A betegeket arra kell kérni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztmás tünetek továbbra sem kontrolláltak vagy romlanak a Relvar Ellipta kezelés megkezdése után.

#### Paradox bronchospasmus

Paradox bronchospasmus alakulhat ki azonnal fokozódó zihálással a dózis belégzése után. Ezt azonnal rövid hatástartamú inhalációs bronchodilatátorral kell kezelni. A Relvar Ellipta alkalmazását azonnal abba kell hagyni, a beteget ki kell vizsgálni és szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni.

#### Cardiovascularis hatások

Cardiovascularis hatások, pl. szívritmuszavarok (pl. supraventricularis tachycardia és extrasystole) észlelhetők a szimpatomimetikus gyógyszereknél, köztük a Relvar Ellipta-nál. Egy közepesen súlyos COPD-ben szenvedő, olyan betegekkel végzett placebokontrollos vizsgálatban, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan a cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek, a flutikazon-furoátot/vilanterolt kapó betegeknél nem észlelték a cardiovascularis események kockázatának placebót kapókhöz viszonyított emelkedését (lásd 5.1 pont). Azonban a flutikazon-furoát/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni súlyos cardiovascularis betegségben, vagy szívritmuszavarok esetén, thyreotoxicosisban, kezeletlen hypokalaemiában szenvedő betegeknél és azoknál, akik hajlamosak az alacsony szérumszintre.

## Májkárosodásban szenvedő betegek

A közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a 92/22 mikrogrammos dózist kell használni és a betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával kapcsolatos mellékhatásokat (lásd 5.2 pont).

## A szisztémás kortikoszteroidok hatásai

Szisztémás hatások bármelyik inhalációs kortikoszteroidnál előfordulhatnak, különösen hosszú időtartamra rendelt nagy dózisok esetén. Ezek a hatások sokkal kisebb valószínűséggel alakulnak ki, mint az orális kortikoszteroidoknál. A lehetséges szisztémás mellékhatások közé tartozik a Cushing szindróma, cushingoid tünetek, mellékvesekéreg-szuppresszió, a csontok ásványianyag sűrűségének csökkenése, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, szürkehályog és glaucoma, valamint ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót, vagy agressziót (különösen gyermekeknél).

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni tüdőtuberculosisban vagy krónikus, illetve kezeletlen fertőzésben szenvedő betegeknél.

## Látászavar

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be. Amennyiben a beteg olyan tünetekkel jelentkezik, mint például a homályos látás vagy egyéb látászavarok, fontolóra kell venni a beteg szemész szakorvoshoz történő utalását a lehetséges okok kivizsgálása céljából, amelyek között szerepelhet a szürkehályog, a glaukóma vagy olyan ritka betegségek, mint a centrális serosus chorioretinopathia (CSCR), amelyeket a szisztémás és helyi kortikoszteroid alkalmazása után jelentettek.

## Hyperglykaemia

Cukorbetegknél jelentették a vércukorszint emelkedését, és ezt figyelembe kell venni a gyógyszer olyan betegeknek való rendelésekor, akiknél a kórtörténetben cukorbetegség szerepel.

## Pneumonia COPD-s betegeknél

Az inhalációs kortikoszteroid kezelésben részesülő COPD-s betegeknél a pneumonia, beleértve a kórházi kezelést igénylő eseteket, incidenciájának növekedését figyelték meg. Néhány bizonyíték a pneumonia megnövekedett kockázatára utal nagyobb szteroid adagokat alkalmazó betegeknél, de ezt nem támasztotta alá egyértelműen az összes vizsgálat.

Nincsen egyértelmű klinikai bizonyíték arra, hogy az inhalációs kortikoszteroidokat tartalmazó gyógyszerek között különbség van a pneumonia kockázatának mértékében.

Az orvosoknak szem előtt kell tartaniuk a pneumonia lehetséges kialakulását COPD-s betegeknél, mert az ilyen fertőzések klinikai tüneteit a COPD exacerbációi elfedhetik.

A pneumonia kockázati tényezői COPD-s betegeknél a dohányzás, előrehaladott kor, alacsony testtömegindex (BMI) és súlyos COPD.

## Pneumonia asztmás betegeknél

A pneumonia előfordulása asztmás betegeknél a nagyobb adagnál gyakori volt. A flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogramm kombinációt alkalmazó asztmás betegeknél a pneumonia incidenciája numerikusan nagyobb volt, mint a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősséget vagy placebo-t alkalmazók esetében (lásd 4.8 pont). Nem azonosítottak kockázati tényezőket.

## Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek a készítményt nem használhatják.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció klinikai dózisa mellett nem valószínű a klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatások kialakulása a belélegzett dózisokat követő alacsony plazmakoncentráció miatt.

#### Béta-blokkolókkal való kölcsönhatások

A béta<sub>2</sub>-adrenerg blokkolók csökkenthetik vagy antagonizálhatják a béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták hatását. A nem-szelektív és a szelektív béta<sub>2</sub>-adrenerg blokkolók egyidejű alkalmazását kerülni kell, hacsak nincs meggyőző érv az alkalmazásukra.

#### CYP3A4-inhibitorokkal való kölcsönhatás

A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt gyorsan ürül a jelentős first pass metabolizmus útján, amelyet a CYP3A4 májenzim végez.

Óvatosság tanácsos az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ketokonazol-, ritonavir-, kobicisztát tartalmú készítmények) egyidejű alkalmazása során, mert fennáll mind a flutikazon, mind a vilanterol emelkedett szisztémás expozíciójának veszélye. Az egyidejű alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a kezelés előnye jelentősebb, mint a szisztémás kortikoszteroid nemkívánatos hatásai miatt fennálló emelkedett kockázat. Ilyen esetben a betegeknél monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroidok nemkívánatos hatásait. Egy ismételt dózisos CYP3A4 gyógyszerinterakciós vizsgálatot végeztek flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval (184/22 mikrogrammos hatáserősséggel) és az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazzal (400 mg) egészséges személyek bevonásával. Az egyidejű alkalmazás a flutikazon-furoát átlagos AUC<sub>(0-24)</sub>-et 36%-kal, míg a C<sub>max</sub>-ot 33%-kal fokozta. A flutikazon-furoát expozíció emelkedése a 0-24 órás szérumszint 27%-os csökkenésével járt együtt. Az egyidejű alkalmazás a vilanterol AUC<sub>(0-1)</sub> átlagértékét 65%-kal, míg C<sub>max</sub> átlagértékét 22%-kal növelte. A vilanterol expozíció emelkedése nem mutatott összefüggést a béta<sub>2</sub>-agonistákkal kapcsolatos mellékhatásokkal - a pulzusszám, a szérumszint, illetve a QTcF-intervallum.

#### P-glikoproteinekkal való kölcsönhatás

A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. Egy egészséges személyeken végzett kliniko-farmakológiai vizsgálatban, amelyben vilanterolt adtak együtt az erős P-gp-val és a közepes hatású CYP3A4-gátló verapamillal, nem mutattak ki semmilyen jelentős hatást a vilanterol farmakokinetikájára. Specifikus P-gp-inhibitorral és flutikazon-furoáttal nem végeztek kliniko-farmakológiai vizsgálatokat.

#### Szimpatomimetikus gyógyszerek

Egyéb szimpatomimetikus gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás (egymagában vagy kombinációs kezelés részeként) potenciózhatja a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció mellékhatásait. A Relvar Ellipta nem alkalmazható együtt egyéb hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákkal vagy hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákat tartalmazó gyógyszerekkel.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**



## Terhesség

Állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak olyan expozícióknál, amelyek klinikailag nem relevánsak (lásd 5.3 pont). A flutikazon-furoát és a vilanterol terhes nőknél történő alkalmazására tekintetében nincsenek, vagy csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

A flutikazon-furoát/vilanterol alkalmazása terhes nőknél csak abban az esetben mérlegelhető, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatnak okozott esetleges károsodás kockázatát.

## Szoptatás

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a flutikazon-furoát vagy a vilanterol-trifenatát és/vagy metabolitjaik emberi anyatejbe történő kiválasztódásáról. Azonban, más kortikoszteroidokat és béta<sub>2</sub>-agonistákat kimutattak az emberi anyatejben (lásd 5.3 pont). A szoptatott újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Relvar Ellipta alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a flutikazon-furoát/vilanterol terápiát, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

## Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre. Állatkísérletekben a flutikazon-furoát/vilanterol-trifenatát nem mutatott termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A flutikazon-furoát vagy a vilanterol nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációval kapcsolatos mellékhatások gyakoriságát nagy asztma és COPD klinikai vizsgálatok adataiból határozták meg. Az asztma klinikai fejlesztési programban összesen 7034 beteget vontak be egy integrált mellékhatás-értékelésbe. A COPD klinikai fejlesztési programban pedig összesen 6237 beteget vontak be egy integrált mellékhatás-értékelésbe.

A flutikazon-furoáttal és a vilanterollal kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás és a nasopharingitis volt. A pneumonia és a csonttörések kivételével az asztmás és a COPD-s betegek biztonságossági profilja hasonló volt. A klinikai vizsgálatokban gyakrabban figyeltek meg pneumóniát és csonttörést a COPD-s betegeknél.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági adatok csoportosítására az alábbi kategóriákat alkalmazták: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben kerülnek ismertetésre.

<b>Szervrendszer</b>	<b>Mellékhatás</b>	<b>Gyakoriság</b>
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia* Felső légúti fertőzések Bronchitis Influenza	Gyakori

	Száj- és torok-candidiasis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiát, angiooedemát, bőrküütést és csalánkiütést is.	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperglykaemia	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Szorongás	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Tremor	Nagyon gyakori Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás (lásd 4.4 pont)	Nem gyakori
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	Extrasystolék Palpitációk Tachycardia	Nem gyakori Ritka Ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nasopharyngitis Paradox bronchospasmus Oropharyngealis fájdalom Sinusitis Pharyngitis Rhinitis Köhögés Rekedtség	Nagyon gyakori Ritka Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia Hátfájás Csonttörések** Izomgörcsök	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Gyakori

\*, \*\* lásd lent: "Válogatott mellékhatások leírása"

#### Válogatott mellékhatások leírása

\*Pneumonia (lásd 4.4 pont)

A két egyforma, egy éves, a megelőző évben fellángolást mutató közepesen súlyos, illetve súlyos COPD-s (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV<sub>1</sub> átlagérték = 45%, standard deviáció (SD) = 13%) betegekkel (n = 3255) végzett vizsgálat integrált analizisében az 1000 betegre jutó pneumonia események száma az FF/VI 184/22 csoportban 97,9, az FF/VI 92/22 csoportban 85,7 és a VI 22 csoportban 42,3 volt. Súlyos pneumonia esetén az 1000 betegre jutó vonatkozó esetszám az előző sorrendben 33,6; 35,5 és 7,6 volt, míg nagyon súlyos pneumonia esetén az 1000 betegre jutó vonatkozó esetszám az FF/VI 184/22 csoportban 35,1; az FF/VI 92/22 csoportban 42,9, míg a VI 22 csoportban 12,1 volt. Végül, a halálos kimenetelű pneumonia esetek expozícióval korrigált száma az FF/VI 184/22 csoportban 8,8; az FF/VI 92/22 csoportban 1,5; míg a VI 22 csoportban 0 volt.

Egy placebokontrollos vizsgálatban (SUMMIT) közepesen súlyos COPD-ben (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV<sub>1</sub> átlagérték = 60%, standard deviáció (SD) = 6%) szenvedő olyan betegekkel akiknek a kórtörténetében cardiovascularis betegség szerepelt, vagy aktuálisan cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkeztek az FF/VI, az FF, a VI, illetve a placebocsoportban a pneumonia előfordulási gyakorisága sorrendben az alábbi volt: nemkívánatos események (6%, 5%, 4%, 5%); súlyos nemkívánatos események (3%, 4%, 3%, 3%); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); az expozícióval korrigált ráták (1000 kezelési évre) az alábbiak voltak: nemkívánatos események (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); súlyos nemkívánatos események (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); pneumóniának tulajdonított, kezelés során bekövetkező halálozások (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

Tizenegy asztmás betegeken (n = 7034) végzett vizsgálat integrált analizisében a pneumonia 1000 betegévre számított incidenciája az FF/VI 184/22 csoportban 18,4; az FF/VI 92/22 csoportban 9,6; míg placebocsoportban 8,0 volt.

### \*\*Csonttörések

Két egyforma 12 hónapos vizsgálatban, összesen 3255 COPD-s beteg részvételével, a csonttörések incidenciája összességében alacsony volt valamennyi kezelési csoportban, de a Relvar Ellipta-csoportban nagyobb (2%) incidenciát figyeltek meg, mint a 22 mikrogramm vilanterollal kezelt csoportban (<1%). Bár több csonttörést észleltek a Relvar Ellipta-csoportban, mint a 22 mikrogramm vilanterollal kezelt csoportban, a kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések (pl. csigolyakompresszió/thoracolumbaris vertebrealis törések, csípő- és acetabularis törések) a Relvar Ellipta és a vilanterol kezelési kar betegeinek kevesebb, mint 1%-ánál fordultak elő.

A SUMMIT vizsgálatban a csonttöréssel járó eleséses események előfordulási gyakorisága az FF/VI, az FF, a VI és a placebocsoportban mindegyik vizsgálati karon 2% volt; az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések előfordulási gyakorisága mindegyik kar esetében 1%-nál alacsonyabb volt. Az expozícióval korrigált ráta (1000 kezelési évre) az összes csonttöréses eseményre sorrendben 13,6, 12,8, 13,2 és 11,5 volt, míg ugyanez az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásával jellemzően összefüggő csonttörések esetében sorrendben 3,4, 3,9, 2,4 és 2,1 volt.

Tizenegy, asztmában (7034 beteg) végzett vizsgálat integrált elemzésében a csonttörések incidenciája kevesebb, mint 1% volt, és rendszerint traumához társult.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

#### **Magyarország**

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek és jelek

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció túlادagolása az egyes hatóanyagok hatásainak megfelelő panaszokat és tüneteket mutathatja, köztük azokkal, amelyek egyéb béta<sub>2</sub>-agonisták túlادagolása esetén észlelhetők és amelyek megfelelnek az ismert inhalációs kortikoszteroid csoportthatásoknak (lásd 4.4 pont).

### Kezelés

A flutikazon-furoát/vilanterol túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni, szükség szerinti megfelelő ellenőrzés mellett.

Kardioszelektív béta-blokádókat csak olyan nagymértékű vilanterol túlادagolásból származó tünetek esetén kell mérlegelni, amelyek klinikailag jelentősek és nem reagálnak a tüneti kezelésre. Kardioszelektív béta-blokoló gyógyszereket óvatosan kell használni olyan betegeknél, akik kórtörténetében bronchospasmus szerepel.

A további kezelést a klinikai szükségletek, illetve a nemzeti toxikológiai központ ajánlásai szerint kell végezni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható gyógyszerek, adrenerg gyógyszerek kortikoszteroidokkal vagy más gyógyszerekkel kombinálva az antikolinergikumok kivételével. ATC kód: R03A K10.

#### Hatásmechanizmus

A flutikazon-furoát és a vilanterol két gyógyszer-csoport (egy szintetikus kortikoszteroid és egy szelektív, hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-receptor agonista) képviselője.

#### Farmakodinámiás hatások

##### Flutikazon-furoát

A flutikazon-furoát egy erős gyulladáscsökkentő hatással rendelkező szintetikus trifluórozott kortikoszteroid. A pontos hatásmechanizmus, amelyen keresztül a flutikazon-furoát hatást gyakorol az asztmára és a COPD-re, nem ismert. A kortikoszteroidok széles hatáskörben befolyásolnak sokféle sejttípust (pl. eozinofilek, makrofágok, limfociták) és mediátorokat (pl. gyulladással kapcsolatos folyamatokban szerepet játszó citokinek és kemokinek).

##### Vilanterol-trifenatát

A vilanterol-trifenatát egy szelektív, hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista (LABA). A béta<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonista hatóanyagok, köztük a vilanterol-trifenatát farmakológiai hatásai legalább részben az intracelluláris adenilát-cikláz stimulálására vezethetők vissza, amely enzim az adenosin-trifoszfát (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin-monofoszfáttá (ciklikus AMP) való átalakulását katalizálja. A megnövekedett ciklikus AMP-szint ellazítja a hörgő simaizomzatát és gátolja az azonnali túlérzékenységi reakció mediátorainak felszabadulását a sejtekből, különösen a hízósejtekből.

Molekuláris interakciók állnak fenn a kortikoszteroidok és a LABA-k között, amikor a szteroidok aktiválják a béta<sub>2</sub>-receptor géneket, növelik a receptorok számát és érzékenységét, valamint a LABA-k fokozzák a glükokortikoid receptorok érzékenységét a szteroidfüggő aktiválás iránt és növelik a sejten belül a nukleáris transzlokációt. Ezek a szinergista kölcsönhatások tükröződnek a fokozott gyulladáscsökkentő hatásban, amelyet in vitro és in vivo is igazoltak több olyan gyulladással kapcsolatos sejten, amelyek relevánsak mind az asztma, mind pedig a COPD patofiziológiájában. COPD-s betegek perifériás véreinek mononukleáris sejteiben nagyobb gyulladáscsökkentő hatást észleltek klinikai dózissal elért koncentrációkban a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció mellett, mint a flutikazon-furoát monoterápiával. A LABA összetevő fokozott gyulladáscsökkentő hatása hasonló volt az egyéb ICS/LABA kombinációkkal elérthez.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Asztma

Három különböző időtartamú fázis III, randomizált, kettős vak vizsgálatban (HZA106827, HZA106829 és HZA106837) értékelték a flutikazon-furoát/vilanterol biztonságosságát és hatásosságát perzisztáló asztmás felnőtt és serdülőkorú betegeken. Minden beteg ICS-t (inhalációs kortikoszteroidot) használt LABA-val vagy anélkül legalább 12 hétig az 1. vizit előtt. A HZA106837 vizsgálatban minden betegnél legalább egy per os kortikoszteroid kezelést igénylő exacerbáció fordult elő, az 1. vizit előtti évben. A HZA106827 vizsgálat 12 hetes időtartamú volt és a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség (n = 201), valamint a 92 mikrogramm FF (flutikazon-furoát) (n = 205) dózis hatásosságát értékelte placebóval összehasonlítva (n = 203), mindegyiket naponta egyszer adagolva. A HZA106829 egy 24 hetes időtartamú vizsgálat volt, amely a flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos hatáserősség (n = 197) és a

184 mikrogrammos FF dózis (n = 194) hatásosságát értékelte naponta egyszeri alkalmazással, a naponta kétszer adott 500 mikrogramm FP-vel (n = 195) összehasonlítva.

A HZA106827/HZA106829 vizsgálatban a kiegészített elsődleges (co-primary) végpont a kiindulási klinikai vizittől a vizsgálat végéig terjedő időszak (bronchodilatátor alkalmazás és dózis előtti) FEV<sub>1</sub> érték változása minden betegnél, valamint egy beteg alcsoportban a FEV<sub>1</sub> sorozatmérések súlyozott átlaga 0-24 órán át a dózis alkalmazása után, a kezelési időszak végén. A statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányának alapállapottól való változása volt a kezelés során. E vizsgálatok elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos végpontjait az 1. táblázat ismerteti.

**1. táblázat – Az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontok eredményei a HZA106827 és a HZA106829 vizsgálatban**

<b>A vizsgálat száma</b>	<b>HZA106829</b>		<b>HZA106827</b>	
Az FF/VI* kezelés során alkalmazott dózissai (mikrogrammok)	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FF 184 naponta egyszer	FF/VI 184/22 naponta egyszer vs FP 500 naponta kétszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs FF 92 naponta egyszer	FF/VI 92/22 naponta egyszer vs placebo naponta egyszer
<b>Az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> LOCF (last observation carried forward - hiánypótlás az utolsó megfigyelt értékkel) változása az alapértéktől</b>				
Kezelési különbség	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P érték	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,405	p < 0,001
(95% CI)	(108; 277)	(127; 294)	(-48; 120)	(87; 258)
<b>FEV<sub>1</sub> sorozatmérések súlyozott átlaga az adagolást követő 0-24 órában</b>				
Kezelési különbség	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P érték	p = 0,048	p = 0,003	p = 0,06	p < 0,001
(95% CI)	(1; 270)	(73; 339)	(-5; 236)	(178; 426)
<b>A rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszak százalékos arányának változása az alapállapottól</b>				
Kezelési különbség	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P érték	p < 0,001	p = 0,067	p < 0,001	p < 0,001
(95% CI)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
<b>A 24 órás tünetmentes időszak százalékos értékének változása az alapállapottól</b>				
Kezelési különbség	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P érték	p = 0,010	p = 0,137	p < 0,001	p < 0,001
(95% CI)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
<b>A délelőtti kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól</b>				
Kezelési különbség	33,5 l/perc	32,9 l/perc	14,6 l/perc	33,3 l/perc
P érték	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(95% CI)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
<b>A délutáni kilégzési csúcsáramlás (PEF) változása az alapállapottól</b>				
Kezelési különbség	30,7 l/perc	26,2 l/perc	12,3 l/perc	28,2 l/perc
P érték	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(95% CI)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

\*FF/VI=flutikazon-furoát/vilanterol

A HZA106837 vizsgálatban változó kezelési időtartamok szerepeltek (a legrövidebb 24 héttől a leghosszabb 76 hétig; a betegek többségét legalább 52 héten át kezelték). A HZA106837 vizsgálatban a betegeket vagy a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősségét [n = 1009], vagy a 92 mikrogramm FF dózist kapó csoportba (n = 1010) sorolták; mindkét csoport naponta egyszer alkalmazta a gyógyszerét. A HZA106837 vizsgálat elsődleges végpontja az első súlyos asztma exacerbációig terjedő időtartam volt. A súlyos asztma exacerbáció definíció szerint az asztma olyan fokú romlását jelenti, amely szisztémás kortikoszteroid alkalmazását igényelte legalább 3 napon át, vagy a szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő asztma miatti hospitalizációt, illetve sürgősségi osztályon történő ellátást tett szükségessé. Az

adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> alapértéktől történő korrigált átlagos változását szintén értékelték másodlagos végpontként.

A HZA106837 vizsgálatban a súlyos asztma exacerbáció kockázata a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősségét alkalmazó betegeknél 20%-kal csökkent a 92 mikrogramm FF monoterápiával szemben (relatív házard 0,795;  $p = 0,036$  95% CI (0,642; 0,985)). A súlyos asztma exacerbáció rátája betegenként és évenként 0,19 volt a 92 mikrogramm FF csoportban (kb. 5 évente 1), míg 0,14 a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban (kb. 7 évente 1). Az exacerbációs ráta a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban a 92 mikrogramm FF-hez képest 0,755 volt (95% CI, 0,603; 0,945). Ez a súlyos asztma exacerbációs ráta 25%-os csökkentését jelenti a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos csoportban a 92 mikrogramm FF csoporthoz képest ( $p = 0,014$ ). A flutikazon-furoát/vilanterol 24 órás bronchodilatátor hatása az egyéves kezelési időszak egésze alatt fennmaradt, és a hatásosság csökkenésére nem volt bizonyíték (nem volt tachyphylaxis). A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége következetesen 83-95 ml-es javulást mutatott az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> értékben a 12., 36. és 52. héten és a végpontban a 92 mikrogramm FF-hez képest ( $p < 0,001$  95% CI 52, 126 ml a végpontban). A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 csoportban a betegek 44%-ának állapota jól kontrollált volt ( $ACQ7 \leq 0,75$ ) a vizsgálat végén, szemben a 92 mikrogramm FF csoport betegeinek 36%-ával ( $p < 0,001$  95% CI, 1,23; 1,82).

#### *Szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett összehasonlító vizsgálatok*

Egy 24 hetes vizsgálatban (HZA113091) nem kontrollált perzisztáló asztmás felnőtt és serdülőkorú betegek esetében mind a naponta egyszer, este alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség, mind pedig a naponta kétszer adott szalmeterol/FP 50/250 mikrogrammos hatáserősség javulást eredményezett a légzésfunkcióban az alapállapothoz képest. A 0-24 órás FEV<sub>1</sub> súlyozott átlagérték kezeléssel elért emelkedésének korrigált átlaga 341 ml (flutikazon-furoát/vilanterol), illetve 377 ml (szalmeterol/FP) volt, amely mindkét kezelés esetében a légzésfunkció általános javulását igazolta 24 órán át. A csoportok közötti -37 ml-es korrigált átlagos kezelési különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ( $p = 0,162$ ). Az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> mérésben résztvevő betegek a flutikazon-furoát/vilanterol-csoportban 281 ml-es LS változás átlagértéket értek el az alapértékhez képest, míg a szalmeterol/FP csoportban a változás 300 ml-es volt (a korrigált átlagérték -19 ml-es különbsége (95% CI: -0,073; 0,034) statisztikailag nem volt szignifikáns ( $p = 0,485$ ).

Egy randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, 24 hetes vizsgálatot (201378) végeztek a naponta egyszer alkalmazott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 non-inferioritásának igazolására (-100 ml eltérést használva az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1-re</sub>) a naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250-nel szemben olyan felnőtteknél és serdülőknél (N = 1504), akiknél az asztma egy 4 hetes, nyílt elrendezésű, naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/FP 50/250 kezelést követően jól kontrollált volt. A naponta egyszer alkalmazott FF/VI csoportba randomizált betegeknél a légzésfunkció a naponta kétszer szalmeterol/FP csoportba randomizált betegekéhez hasonló szinten maradt [a mélyponti FEV<sub>1</sub> érték különbsége +19 ml volt (95% CI: -11, 49)].

Nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat a szalmeterol/FP-vel, illetve más ICS/LABA kombinációkkal az asztma exacerbációkra gyakorolt hatások megfelelő összehasonlítására.

#### *Flutikazon-furoát monoterápia*

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (FFA112059) értékelt a naponta egyszer alkalmazott 92 mikrogramm FF (n = 114) és 250 mikrogramm FP (n = 114) versus placebo (n = 115) hatásosságát perzisztáló asztmában szenvedő felnőtt és serdülőkorú gyermekeknél. Minden betegnek stabil ICS dózisokat kellett kapnia legalább 4 hétig az 1. vizit előtt (szűrővizsgálat) és a LABA-k alkalmazása tilos volt az 1. vizitet megelőző 4 héten belül. Az elsődleges hatásossági végpont az adagolási intervallum végén (bronchodilatátor és dózis alkalmazása előtt) mért FEV<sub>1</sub> érték alapértékhez képest bekövetkező változása volt a kezelési időszak végén. A statisztikai erővel rendelkező másodlagos végpont a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányának változása volt az alapállapottól a 24 hetes kezelési időszak során. A 24 hetes időpontban az FF 146 ml-rel (95% CI 36, 257 ml,  $p = 0,009$ ), míg az FP 145 ml-rel növelte az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1-et</sub> (95% CI 33, 257 ml,  $p = 0,011$ ) a placebohoz képest. Az FF

14,8%-kal (95% CI 6,9; 22,7;  $p < 0,001$ ) és az FP 17,9%-kal (95% CI 10,0; 25,7;  $p < 0,001$ ) egyaránt növelte a rohamoldó kezeléstől mentes 24 órás időszakok százalékos arányát a placebohoz képest.

### *Allergén-provokációs vizsgálat*

A 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol bronchoprotektív hatását a belélegzett allergénre adott korai és késői asztmás válasza egy ismételt dózisos, placebokontrollos, négy csoportos, keresztezett elrendezésű vizsgálat (HZA113126) értékelt enyhén asztmás betegeknél. A betegeket a naponta egyszer alkalmazott 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, 92 mikrogrammos FF, 22 mikrogrammos vilanterol, illetve placebo csoport valamelyikébe randomizálták 21 napra, amelyet 1 órával az utolsó adag alkalmazása után antigén-provokáció követett. Allergénként házi poratkát, macskakorpát és nyírfa pollent használtak. A válogatás alapjául az egyéni szűrővizsgálatok szolgáltak. A FEV<sub>1</sub> sorozatméréseket az allergén-provokáció előtti, fiziológiás sóoldat adása után mért értékekkel (alapértékek) hasonlították össze. Összességében a legnagyobb hatást a korai asztmás reakcióra a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol esetében észlelték az önmagában adott 92 mikrogrammos FF-al, illetve a 22 mikrogrammos vilanterollal szemben. Mind a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol, mind a 92 mikrogrammos FF gyakorlatilag teljesen meggátolta a késői asztmás választ az önmagában adott vilanterolhoz képest. A 22. napon végzett metakolin-provokáció értékelése alapján az FF és a vilanterol monoterápiával összehasonlítva a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol kombináció szignifikánsan nagyobb védelmet biztosított az allergén által kiváltott bronchiális hiperreaktivitással szemben.

### *Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)*

A COPD klinikai fejlesztési program egy 12 hetes (HZA113107), két 6 hónapos (HZA112206, HZA112207), két egy éves (HCZ102970, HCZ102871), és egy 1 évnél hosszabb vizsgálatot (SUMMIT) foglalt magában. Ezek randomizált, kontrollos vizsgálatok voltak olyan betegekkal, akiknél felállították a COPD klinikai diagnózisát. Ezekben a tanulmányokban vizsgálták a légzésfunkciót, a dyspnoét, valamint a közepesen súlyos és súlyos exacerbációkat.

### *Hat hónapos vizsgálatok*

A HZA112206 és a HZA112207 olyan 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amely a kombináció hatását hasonlította össze az önmagában alkalmazott vilanterollal és FF-fel, valamint a placeboval. A HZA112206 a naponta egyszer alkalmazott 46/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [ $n = 206$ ] a 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [ $n = 206$ ], a 92 mikrogrammos FF [ $n = 206$ ], a 22 mikrogrammos vilanterol [ $n = 205$ ] és a placebo [ $n = 207$ ] hatásosságát hasonlította össze. A HZA112207 a naponta egyszer alkalmazott 92/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [ $n = 204$ ] és a 184/22 mikrogrammos flutikazon-furoát/vilanterol [ $n = 205$ ] hatásosságát értékelt az FF- 92 mikrogrammmal [ $n = 204$ ], 184 mikrogrammmal [ $n = 203$ ], a vilanterol 22 mikrogrammmal [ $n = 203$ ] és a placeboval [ $n = 205$ ] szemben.

Minden betegnél a vizsgálatban való részvétel előfeltétele volt a szűrővizsgálat időpontjában a legalább 10 csomagév dohányzás; a szalbutamol alkalmazását követő FEV<sub>1</sub>/FVC  $\leq 0,70$  arány; a szalbutamol adását követő  $\leq 70\%$  FEV<sub>1</sub> elvárt normálérték, valamint a Modified Medical Research Council (mMRC)  $\geq 2$  dyspnoe pontszám (0-4 közötti skálán). A szűrővizsgálat során a bronchodilatátor alkalmazása előtti átlagos FEV<sub>1</sub> a HZA112206 vizsgálatban az elvárt normaérték 42,6%-a, az átlagos reverzibilitás 15,9%, míg a HZA112207 vizsgálatban a bronchodilatátor alkalmazása előtti átlagos FEV<sub>1</sub> az elvárt normaérték 43,6%-a, az átlagos reverzibilitás pedig 12,0% volt. A kiegészítő elsődleges végpontok közé mindkét vizsgálatban a FEV<sub>1</sub> érték súlyozott átlagértéke tartozott a dózis alkalmazását követő 0-4 óra között a 168. napon, valamint az adagolási intervallum végén, a dózis alkalmazása előtt mért FEV<sub>1</sub> a 169. napon.

A két vizsgálat egy integrált analízisében a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége klinikailag számottevő javulást idézett elő a légzésfunkcióban. A 169. napon a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége 129 ml-rel (95% CI: 91, 167 ml,  $p < 0,001$ ), míg a vilanterol 83 ml-rel (95% CI: 46, 121 ml,  $p < 0,001$ ) növelte az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> átlagértékét a placebohoz képest. A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> értéket a vilanterollal összehasonlítva 46 ml-rel növelte (95% CI: 8, 83 ml,  $p = 0,017$ ). A

168. napon a placebóhoz képest a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége 0-4 óra között 193 ml-rel (95% CI: 156, 230 ml,  $p < 0,001$ ), míg a vilanterol 145 ml-rel (95% CI: 108, 181 ml,  $p < 0,001$ ) növelte a FEV<sub>1</sub> korrigált súlyozott átlagértékét. A flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserőssége 0-4 óra alatt az önmagában adott FF-hez képest 148 ml-rel (95% CI: 112, 184 ml,  $p < 0,001$ ) emelte a FEV<sub>1</sub> súlyozott átlagértékét.

### *12 hónapos vizsgálatok*

A HZC102970 és a HZC102871 vizsgálatok 52 hetes, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatok voltak, amelyek a flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos, 92/22 mikrogrammos és 46/22 mikrogrammos hatáserősségének hatását hasonlították össze a 22 mikrogrammos vilanterollal (mindegyik készítményt naponta egyszer alkalmazva) COPD-s betegek éves közepesen súlyos/súlyos exacerbációs rátájára. Ezen betegek jellemzői közé tartozott a legalább 10 csomagév dohányzás, a szalbutamol alkalmazását követő FEV<sub>1</sub>/FVC  $\leq 0,70$  arány, a szalbutamol adását követő  $\leq 70\%$  FEV<sub>1</sub> elvárt normál érték és az 1 vagy több olyan COPD-s exacerbáció az 1. vizit előtti 12 hónapban, amely antibiotikum- és/vagy per os kortikoszteroid-kezelést, vagy hospitalizációt igényelt. Elsődleges végpontként a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk éves rátája szolgált. A közepesen súlyos/súlyos exacerbációk definíció szerint olyan romló tüneteket jelentettek, amelyek per os kortikoszteroid és/vagy antibiotikum kezelést, illetve hospitalizációt igényeltek. Mindkét vizsgálatnak volt egy 4 hetes bevezető időszaka, amelynek során minden beteg nyílt elrendezésben naponta kétszer kapott szalmeterol/FP 50/250-et a COPD farmakoterápiájának standardizálására és a betegség stabilizálására a vak elrendezésű, 52 hetes vizsgálatba való randomizáció előtt. A bevezető időszak kezdete előtt a betegek abbahagyták a korábbi COPD gyógyszereik használatát, kivéve a rövid hatástartamú bronchodilatátorokat. A hosszú hatástartamú bronchodilatátorok (béta<sub>2</sub>-agonisták és antikolinerg szerek), ipratropium/szalbutamol kombinációs termékek, per os béta<sub>2</sub>-agonisták és teofillin készítmények egyidejű alkalmazása nem volt megengedett a kezelési időszakban. A per os kortikoszteroidok és antibiotikumok alkalmazása specifikus irányelvek alkalmazásával lehetséges volt a COPD exacerbációk akut kezelésére. A betegek a vizsgálatok során szükség szerint használtak szalbutamolt.

A két vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség napi egyszeri dózisa a közepesen súlyos/súlyos COPD-s exacerbációk éves rátáját nagyobb mértékben csökkentette, mint a vilanterol (2. táblázat).



**2 táblázat: 12 hónapos kezelést követő exacerbációs ráták analízise**

Végpont	HZC102970		HZC102871		A HZC102970 és a HZC102871 integrált értékelése	
	Vilanterol (n = 409)	Flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 409)	Flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 (n = 403)	Vilanterol (n = 818)	Flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 (n = 806)
<b>Közepesen súlyos és súlyos exacerbációk</b>						
Korrigált átlagos éves ráta	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Arány vs VI 95% CI p-érték % csökkenés (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)
Abszolút különbség a szám/év értékekben vs. VI 95% CI		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Az első exacerbációig terjedő időtartam: Relatív házard (95% CI) kockázat csökkenés % p-érték		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

A HZC102970 és a HZC102871 vizsgálat egy integrált analízisében az 52. héten javulást észleltek, amikor a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősséget a 22 mikrogrammos vilanterollal hasonlították össze az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> korrigált átlagértékének vonatkozásában (42 ml 95% CI: 19, 64 ml, p < 0,001). A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció 24 órás bronchodilatátor hatása a hatásvesztésre utaló bizonyítékok nélkül fennmaradt az első dózistól végig az egyéves vizsgálati időszakban (tachyphylaxiát nem észleltek).

Összességében a két vizsgálatban 2009 (62%) olyan beteg vett részt, akinél a szűrővizsgálat idején a kórtörténetben cardiovascularis betegség/kockázati tényezők fordultak elő. A kórtörténetben szereplő cardiovascularis betegségek/kockázati tényezők incidenciája hasonló volt a vizsgálati csoportok között, és leggyakrabban hipertónia (46%) fordult elő, amelyet hypercholesterinaemia (29%) és diabetes mellitus (12%) követett. Ebben az alcsoportban az általános populációval összehasonlítva a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk csökkentésében hasonló hatásokat figyeltek meg. A kórtörténetben szereplő cardiovascularis betegséggel/kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség a közepesen súlyos/súlyos COPD exacerbációk szignifikánsan alacsonyabb éves rátáját eredményezte a vilanterolhoz képest (az éves ráták korrigált átlagértéke 0,83 és 1,18 a megadott sorrendben; 30%-os csökkenés (95% CI 16, 42%, p < 0,001)). Javulást ebben az alcsoportban az 52. héten is észleltek, amikor a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos kiszérését hasonlították össze a 22 mikrogrammos vilanterollal az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> átlagértéke vonatkozásában (44 ml 95% CI: 15, 73 ml, (p = 0,003)).

### *Egy évnél hosszabb időtartamú vizsgálatok*

A SUMMIT egy multicentrumos, randomizált, kettős vak vizsgálat volt, amely 16 485 betegnél értékelte a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramm túlélésre gyakorolt hatását, placebóval összehasonlítva. Az elsődleges végpont az összmortalitás volt, míg a másodlagos összetett végpont a cardiovascularis eseményeket (kezelés során bekövetkező cardiovascularis eredetű halálozás, szívinfarktus, stroke, instabil angina, illetve tranzienis ischaemiás attack) tartalmazta.

A randomizálás előtt a betegeknek abba kellett hagyniuk a kiindulási időpontban használt, korábbi COPD elleni gyógyszereik alkalmazását, köztük a hosszú hatástartamú bronchodilatátorokét és inhalációs kortikoszteroidokét (28%), a hosszú hatástartamú, önmagukban alkalmazott bronchodilatátorokét (11%) és az önmagukban alkalmazott inhalációs kortikoszteroidokét (4%) is. A betegeket ekkor a flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramm-, a flutikazon-furoát 92 mikrogramm-, a vilanterol 22 mikrogramm- vagy a placebo csoportba randomizálták, majd átlagban 1,7 éven át kezelték (SD = 0,9 év).

A résztvevők közepesen súlyos COPD-ben szenvedő (előrejelzett, bronchodilatátor alkalmazását követően vizsgált FEV<sub>1</sub> átlagérték = 60% [SD = 6%]), kórtörténetükben cardiovascularis betegséggel, vagy aktuálisan cardiovascularis betegség fokozott kockázatával rendelkező betegek voltak. A vizsgálat előtti 12 hónapban a betegek 61%-a nem jelentett COPD exacerbációt, míg 39%-uk 1 vagy több közepesen súlyos/súlyos COPD exacerbációról számolt be.

Az összmortalitás az alábbi volt: flutikazon-furoát/vilanterol 6,0%; placebo 6,7%; flutikazon-furoát 6,1%; vilanterol 6,4%. Az expozícióra korrigált, 100 betegévre számított összmortalitás (%/év) az alábbi módon alakult: flutikazon-furoát/vilanterol 3,1%/év; placebo 3,5%/év; flutikazon-furoát 3,2%/év; vilanterol 3,4%/év. A flutikazon-furoát/vilanterol mortalitási kockázata nem mutatott szignifikáns különbséget a placebohoz képest (HR 0,88; 95% CI: 0,74-1,04; p = 0,137), flutikazon-furoát (HR 0,96; 95% CI: 0,81-1,15; p = 0,681), illetve vilanterol (HR 0,91; 95% CI: 0,77-1,09; p = 0,299).

Az összetett cardiovascularis esemény kockázat a flutokazon-furoát/vilanterol esetében nem mutatott szignifikáns különbséget a placebohoz képest (HR 0,93; 95% CI: 0,75-1,14), flutikazon-furoát (HR 1,03; 95% CI: 0,83-1,28), illetve vilanterol (HR 0,94; 95% CI: 0,76-1,16).

### *A szalmeterol/flutikazon-propionát kombinációkkal végzett vizsgálatok*

Egy 12 hetes vizsgálatban (HCZ113107) COPD-s betegeken mind a naponta egyszer reggelente adott flutikazon-furoát/vilanterol 92/22 mikrogrammos hatáserősség, mind a naponta kétszer adott szalmeterol/FP 50/500 mikrogrammos hatáserősség javulást eredményezett az alapértékhez képest a légzésfunkcióban. A 0-24 órás FEV<sub>1</sub> súlyozott átlagok 130 ml-es (flutikazon-furoát/vilanterol) és 108 ml-es (szalmeterol/FP) korrigált átlagos kezelési növekményei az alapértékhez képest mindkét kezelésnél a légzésfunkció általános javulását mutatták 24 óra alatt. A kezelési különbség korrigált átlagértéke 22 ml (95% CI: -18, 63 ml) volt a két csoport között, amely nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,282). Az alapértékhez képest az adagolási intervallum végén mért FEV<sub>1</sub> változások korrigált átlagértéke a 85. napon 111 ml volt a flutikazon-furoát/vilanterol csoportban és 88 ml az szalmeterol/FP csoportban; a kezelési csoportok közötti 23 ml-es különbség (95% CI: -20, 66) klinikailag nem volt számottevő, illetve nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,294).

Nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat a szalmeterol/FP-vel vagy más igazoltan hatásos bronchodilatátorral a COPD-s exacerbációkra gyakorolt hatások megfelelő összehasonlítására.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Relvar Ellipta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől COPD-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Relvar Ellipta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően asztmában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A flutikazon-furoát és a vilanterol abszolút biohasznosulása flutikazon-furoát/vilanterol kombináció formájában történő inhalációs alkalmazás esetén 15,2%, illetve 27,3% a megadott sorrendben. Mind a flutikazon-furoát, mind pedig a vilanterol per os biohasznosulása alacsony volt (átlagban 1,26% és < 2% a megadott sorrendben). Tekintettel erre az alacsony szisztémás expozícióra, a flutikazon-furoát és a vilanterol szisztémás expozíciója az inhalációt követően elsősorban a tüdőbe jutó belélegzett rész abszorpciójából származik.

### Eloszlás

Intravénás adagolást követően mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol nagymérvű eloszlást mutat; megoszlási térfogatuk átlagértéke dinamikus egyensúlyi (steady state) állapot esetén 661 l, illetve 165 l a megadott sorrendben.

Mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol kismértékben kötődik a vörös vértestekhez. Az in vitro plazmafehérje kötődés a humán plazmában a flutikazon-furoát esetében > 99,6%, míg a vilanterol esetében 93,9%. Az in vitro plazmafehérje-kötődés mértéke vese- vagy májkárosodott betegeknél nem csökkent. A flutikazon-furoát és a vilanterol egyaránt a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, azonban nem valószínű, hogy a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció egyidejű alkalmazása P-gp-inhibitorokkal megváltoztatja a flutikazon-furoát vagy a vilanterol szisztémás expozícióját, mivel mindkettő jól felszívódó molekula.

### Biotranszformáció

In vitro adatok alapján mind a flutikazon-furoát, mind a vilanterol metabolizmus fő útjait elsősorban a CYP3A4 katalizálja.

A flutikazon-furoát elsősorban az S-fluorometil-karbotioát csoport hidrolízisén át metabolizálódik jelentősen csökkent kortikoszteroid aktivitású metabolitokká. A vilanterol főként O-dezalkileződéssel metabolizálódik többféle metabolitá, amelyek jelentősen csökkent béta<sub>1</sub>- és béta<sub>2</sub>-agonista aktivitással rendelkeznek.

### Elimináció

Per os alkalmazást követően a flutikazon-furoát az emberi szervezetben főként metabolizmus útján, csaknem teljes mértékben a széklettel ürülő metabolitok formájában választódott ki. A radioaktív jelzéssel ellátott dózis kevesebb, mint 1%-a eliminálódott a vizelettel.

Egy radioaktív jelzéssel ellátott hatóanyaggal végzett humán vizsgálatban per os alkalmazást követően a vilanterol főként metabolizmus útján eliminálódott, amelyet metabolitok kiválasztódása követett a vizeletben és a székletben (a radioaktív jelzéssel ellátott dózis kb. 70%-a, illetve 30%-a a megadott sorrendben). A vilanterol látszólagos plazma eliminációs félideje a flutikazon-furoát/vilanterol kombináció egyszeri adaggal végzett belélegzését követően átlagban 2,5 óra volt. A vilanterol effektív akkumulációs félideje 25 mikrogrammos ismételt vilanterol dózisok inhalációjából meghatározva asztmás betegekben 16,0 óra, COPD-s betegekben 21,3 óra volt.

### Gyermekek és serdülők

Serdülőknél (12 éves és idősebb életkorban) nincs ajánlott dózismódosítás.

A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció farmakokinetikáját 12 év alatti betegeknél nem vizsgálták. A flutikazon-furoát/vilanterol kombináció biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

## Speciális populációk

### *Idős (65 év feletti) betegek*

Az életkor hatását a flutikazon-furoát és a vilanterol farmakokinetikájára COPD-s és asztmás betegekkel végzett fázis III vizsgálatokban határozták meg. Nem észleltek bizonyítékot az életkor (12-84 év) flutikazon-furoát és vilanterol farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról asztmás betegeknél.

Nem volt bizonyíték az életkor flutikazon-furoát farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról COPD-s betegeknél, de a vilanterol  $AUC_{(0-24)}$  értéke emelkedett (37%) a megfigyelt 41-84 éves életkortartományban. Egy idős (84 éves), alacsony testtömegű (35 kg) betegnél a vilanterol  $AUC_{(0-24)}$  előrejelzett értéke 35%-kal magasabb, mint a populációra vonatkozó becslés (60 éves, 70 ttkg-os COPD-s beteg), míg a  $C_{max}$  változatlan. Nem valószínű, hogy ezeknek a különbségeknek klinikai jelentőségük lenne. Asztmás és COPD-s betegeknél nincs dózismódosításra vonatkozó ajánlások.

### *Vesekárosodás*

A flutikazon-furoát/vilanterol egy klinikai farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy a súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance < 30 ml) az egészséges személyekkel összehasonlítva nem vezetett jelentősen magasabb flutikazon-furoát vagy vilanterol expozícióhoz, illetve kifejezettebb szisztémás kortikoszteroid vagy béta<sub>2</sub>-agonista hatásokhoz.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

A hemodialízis hatásait nem vizsgálták.

### *Májkárosodás*

A flutikazon-furoát/vilanterol 7 napos ismételt adagolását követően a flutikazon-furoát szisztémás expozíciója emelkedett (az  $AUC_{(0-24)}$  mérése alapján májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A, B vagy C) az egészséges személyekhez képest legfeljebb háromszorosára. Közepesen súlyos májkárosodás (Child-Pugh B; flutikazon-furoát/vilanterol 184/22 mikrogrammos hatáserősség) esetén a szérum kortizolszintje 34%-kal volt alacsonyabb, mint egészséges önkénteseknél. A dózissal korrigált flutikazon-furoát szisztémás expozíció hasonló volt a közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegeknél.

A flutikazon-furoát/vilanterol 7 napos ismételt adagolását követően enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) a vilanterol szisztémás expozíciója ( $C_{max}$  és  $AUC$ ) nem emelkedett.

A flutikazon-furoát/vilanterol kombinációnak enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (22 mikrogramm vilanterol), illetve súlyos májkárosodásban (12,5 mikrogramm vilanterol) az egészséges személyekhez képest nem voltak klinikailag releváns hatásai a szisztémás béta-adrenerg hatásokra (pulzusszám vagy szérum káliumszint).

### *Egyéb speciális betegcsoportok*

A flutikazon-furoát kelet-ázsiai, japán és délkelet-ázsiai asztmás betegeknél (a betegek 12-13%-a) becsült  $AUC_{(0-24)}$  értéke átlagban 33%-53%-kal volt magasabb az egyéb rasszhoz tartozókéknál. Azonban nem volt bizonyíték arra, hogy az ebben a populációban megfigyelt nagyobb szisztémás expozíciónak nagyobb hatása lenne a 24 órás vizelet kortizol kiválasztásra. Átlagban az ázsiai származású betegeknél a vilanterol  $C_{max}$  előrejelzett értéke 220-287%-kal magasabb és az  $AUC_{(0-24)}$  hasonló, mint az egyéb rasszokhoz tartozóké. Azonban nem volt bizonyíték arról, hogy a magasabb vilanterol  $C_{max}$  érték klinikailag jelentős hatást gyakorolt a pulzusszámmra.

COPD-s betegeknél a kelet-ázsiai, japán és délkelet-ázsiai asztmás betegeknél (a betegek 13-14%-a) becsült  $AUC_{(0-24)}$  értéke átlagban 23%-30%-kal volt magasabb a kaukázusi rasszhoz tartozókéknál. Azonban nem volt bizonyíték arra, hogy az ebben a populációban megfigyelt nagyobb szisztémás expozíciónak nagyobb hatása

lenne a 24 órás vizelet kortizol kiválasztásra. A rassznak nem volt hatása a vilanterol becsült farmakokinetikai értékeire COPD-s betegeknél.

#### *Nem, testtömeg és BMI*

Nem volt bizonyíték arra, hogy a nem, a testtömeg és a BMI (testtömegindex) befolyásolná a flutikazon-furoát farmakokinetikáját 1213 asztmás betegen (712 nő), illetve 1225 COPD-s betegen (392 nő) rendelkezésre álló fázis III adatok populáció-farmakokinetikai elemzése alapján.

Nem volt bizonyíték arra, hogy a nem, a testtömeg és a BMI (testtömegindex) befolyásolná a vilanterol farmakokinetikáját 856 asztmás beteg (500 nő), és 1091 COPD-s beteg (340 nő) fázis III adatok populáció-farmakokinetikai elemzése alapján.

A nem, a testtömeg és a BMI alapján nem szükséges dózismódosítás.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A flutikazon-furoát, illetve a vilanterol esetében preklinikai vizsgálatokban megfigyelt farmakológiai és toxikológiai hatások jellemzően olyanok voltak, amelyeket a glükokortikoidokkal, illetve a béta<sub>2</sub>-agonistákkal hoztak összefüggésbe. A flutikazon-furoát és a vilanterol kombinációja nem vezetett jelentős, új toxicitáshoz.

#### Genotoxicitás és karcinogenitás

##### *Flutikazon-furoát*

A flutikazon-furoát nem volt genotoxikus a vizsgálatok standard sorozatában, valamint nem mutatott karcinogenitást patkányokon és egereken élethosszig tartó inhalációs vizsgálatokban az ajánlott maximális humán dózishoz hasonló expozícióknál.

##### *Vilanterol-trifenatát*

Genotoxicitási vizsgálatokban a vilanterol (alfa-fenilcinnamátként) és a trifenilecetsav nem volt genotoxikus, jelezve, hogy a vilanterol (trifenatát formájában) nem jelent humán genotoxicitási kockázatot.

A más béta<sub>2</sub>-agonistákon megfigyeltekkel összhangban a vilanterol-trifenatát élethosszig tartó inhalációs vizsgálataiban nőstény patkányokon és egereken proliferatív hatásokat okozott a reproduktív szervrendszerben és a patkányok agyalapi mirigyében. Patkányokon és egereken a maximális ajánlott humán dózist az AUC alapján 2, illetve 30-szoros mértékben meghaladó expozíció esetén nem figyeltek meg emelkedést a daganatok incidenciájában.

#### Reproduktív toxicitás

##### *Flutikazon-furoát*

A flutikazon-furoát vilanterollal kombinációban végzett inhalációs alkalmazását követően patkányokon megfigyelt hatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket az önmagában adott flutikazon-furoáttal megfigyeltek.

A flutikazon-furoát patkányokban és nyulakban nem volt teratogén, de patkányokban késleltette a fejlődést és nyulakban az anyára nézve toxikus dózisoknál abortuszt okozott. Nem észleltek fejlődést befolyásoló hatást patkányokon az AUC alapján a maximális humán dózist kb. háromszorosan meghaladó expozícióknál.

##### *Vilanterol-trifenatát*

A vilanterol-trifenatát patkányokon nem volt teratogén. Nyulakon végzett inhalációs vizsgálatokban a vilanterol-trifenatát a más béta<sub>2</sub>-agonistákéhoz hasonló hatásokat okozott (ajakhasadék, szemhéjsüllyedés,

sternalis lécek kóros egyesülése és végtag flexio/malrotatio). Szubkután adagolás mellett az AUC alapján a maximális humán dózist 84-szer meghaladó expozícióknál nem észleltek hatásokat. Sem a flutikazon-furoát, sem a vilanterol-trifenatát nem gyakorolt káros hatást patkányokon a fertilitásra és a pre-, illetve a postnatalis fejlődésre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év  
Felhasználhatósági időtartam a tálca felnyitását követően: 6 hét.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben való tárolás esetén az inhalátort legalább egy órával a használata előtt hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében.

Írja fel az inhalátor megsemmisítésének dátumát a címkére, az erre a célra szolgáló területre. Az időpontot azonnal fel kell írni, amint az inhalátort eltávolítják a tálcából.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Az inhalátor világosszürke színű, sárga szájfeltéttel és egy adagszámlálóval ellátva, szilikagél tartalmú nedvszívó tasakkal ellátott laminált fóliatálcába csomagolva. A tálca egy lehúzható fóliafedéllel van lezárva.

Az inhalátor egy több alkatrészből álló eszköz, amely polipropilénből, nagysűrűségű polietilénből, polioximetilénből, polibutilén-tereftalátból, akrilonitril-butadién-sztirolból, polikarbonátból és rozsdamentes acélből áll.

Az inhalátor két - 14 vagy 30 adagos - alumíniumfólia laminátumcsíkot tartalmaz.

Az inhalátor 14 vagy 30 adagos kiszerelésben áll rendelkezésre. A gyűjtőcsomagolás 3 x 30 adagos inhalátorokat tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. november 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 26.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2018.12.12.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.