

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Relvar Ellipta 184 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) от 184 микрограма флутиказон фуроат и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 200 микрограма флутиказон фуроат и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка освободена доза съдържа приблизително 25 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инхалация, предварително дозиран  
(Прах за инхалация).

Бял прах в светлосив инхалатор с жълт капак на мундщука и брояч на дозите.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Астма

Relvar Ellipta е показан за редовна терапия на астма при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, където е подходящо прилагането на комбиниран лекарствен продукт (дългодействащ бета<sub>2</sub>-агонист и инхалаторен кортикостероид):

- пациенти, които са незадоволително контролирани с инхалаторни кортикостероиди и „при нужда” инхалират краткодействащи бета<sub>2</sub>-агонисти.
- пациенти, които са вече задоволително контролирани с инхалаторни кортикостероиди и дългодействащи бета<sub>2</sub>-агонисти.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Астма

При пациентите с астма трябва да се прилага Relvar Ellipta с такова количество активно вещество, което съответства на дозата флутиказон фуроат, подходяща за тежестта на заболяването. Лекарите, които предписват лекарството, трябва да имат предвид, че при пациенти с астма флутиказон фуроат 100 микрограма веднъж дневно е приблизително еквивалентен на флутиказон пропионат 250 микрограма два пъти дневно, а флутиказон фуроат 200 микрограма веднъж дневно е приблизително еквивалентен на флутиказон пропионат 500 микрограма два пъти дневно.

*Възрастни и юноши на възраст на и над 12 години*

Начална доза от една инхалация с Relvar Ellipta 92/22 микрограма веднъж дневно трябва да се

има предвид при възрастни и юноши на и над 12 години, които имат нужда от ниска до средна доза инхалаторен кортикостероид в комбинация с дългодействащ бета<sub>2</sub>-агонист. Ако пациентите са недостатъчно контролирани с Relvar Ellipta 92/22 микрограма, дозата може да се увеличи на 184/22 микрограма, което може да осигури допълнително подобрене на контрола върху астмата.

Състоянието на пациентите трябва редовно да се преоценява от медицински специалист, така че концентрацията на флутиказон фуроат/вилантерол, която пациентите приемат, да се запазва оптимална и да се променя само по лекарско предписание. Дозата следва да се титрира до достигане на най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол върху симптомите.

Relvar Ellipta 184/22 микрограма трябва да се има предвид при възрастни и юноши на и над 12 години, които имат нужда от по-висока доза инхалаторен кортикостероид в комбинация с дълго-действащ бета<sub>2</sub>-агонист.

Обикновено пациентите усещат подобрене в белодробната функция в рамките на 15 минути след инхалиране на Relvar Ellipta. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат уведомени, че за поддържане на контрола върху симптомите на астма е необходима редовна ежедневна употреба, която да продължи дори при липсваща симптоматика.

Ако се появят симптоми в периода между два приема, трябва да се приложи инхалаторен краткочействащ бета<sub>2</sub>-агонист за незабавно облекчаване.

Максималната препоръчителна доза е Relvar Ellipta 184/22 микрограма веднъж дневно.

#### *Деца на възраст под 12 години*

Безопасността и ефикасността на Relvar Ellipta при деца с астма на възраст под 12 години все още не е установена.

Липсват данни.

#### Специални групи пациенти:

##### *Пациенти в старческа възраст (>65 години)*

Не е необходимо коригиране на дозата при тази популация (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при тази популация (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Проучвания при лица с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане са показали увеличаване при системната експозиция на флутиказон фуроат (на C<sub>max</sub> и AUC) (вж. точка 5.2). Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да бъде предпазливо, тъй като при тях има по-голям риск от системни нежелани реакции, свързани с кортикостероидите. При пациенти с умерено тежко или тежко чернодробно увреждане максималната доза е 92/22 микрограма (вж. точка 4.4).

#### Начин на приложение

Relvar Ellipta е само за инхалаторно приложение.

Трябва да бъде прилаган по едно и също време на деня, всеки ден.

Окончателното решение за това, дали приемът на дозата да бъде сутрин или вечер трябва да се остави на преценката на лекаря.

Ако е пропуснат прием на доза, следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден.

Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко един час преди употреба.

Когато инхалаторът се използва за първи път, не е необходимо да се проверява дали работи правилно и да се подготвя за употреба по някакъв специален начин. Трябва да се следват инструкциите за употреба стъпка по стъпка.

Инхалаторът Ellipta е опакован в гнездо, съдържащо саше със сушител за намаляване на влагата. Сашето със сушител трябва да се изхвърли и не трябва да се отваря, яде или инхалира.

Пациентът трябва да бъде посъветван да не отваря гнездото, докато не е готов да инхалира доза от лекарството.

При изваждането му от гнездото, инхалаторът ще бъде в позиция „затворен”. „Използвайте до” датата трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора. „Използвайте до” датата е 6 седмици от датата на отваряне на гнездото. След тази дата инхалаторът не трябва да се използва повече. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

След инхалация, пациентите трябва да изплакват устата си с вода без да я гълтат.

Инструкциите за употреба „стъпка по стъпка” за 30-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 30 дни), показани по-долу, се отнасят и за 14-дозовия инхалатор Ellipta (количество за 14 дни).

## Инструкции за употреба

### 1. Прочетете това преди да започнете

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарство, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще бъде задържана вътре в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност да приемете повече от необходимото лекарство или двойна доза с една инхалация.

#### Брояч на дозите

Той показва колко дози от лекарството са останали в инхалатора.

**Преди инхалаторът да е бил използван, броячът показва точно 30 дози.**

Той отброява с **1** по-малко всеки път, когато отворите капака.

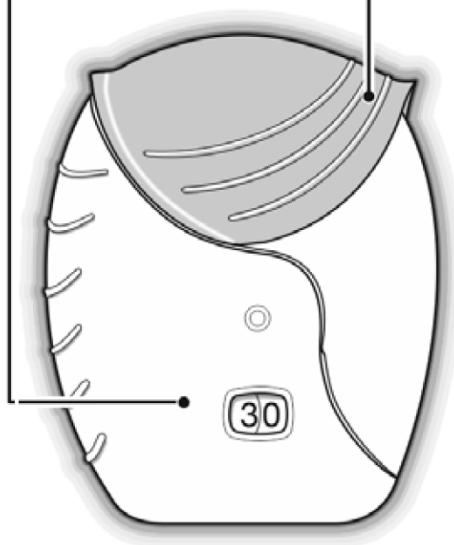
**Когато са останали по-малко от 10 дози, половината от брояча показва червено.**

След като използвате последната доза, **половината от брояча показва червено и се появява цифрата 0**. Вашият инхалатор сега е празен.

Ако след това отворите капака на инхалатора, броячът на дозите ще се промени от наполовина червен на изцяло червен.

#### Капак

Всеки път, когато го отваряте, пригответе една доза от лекарството.



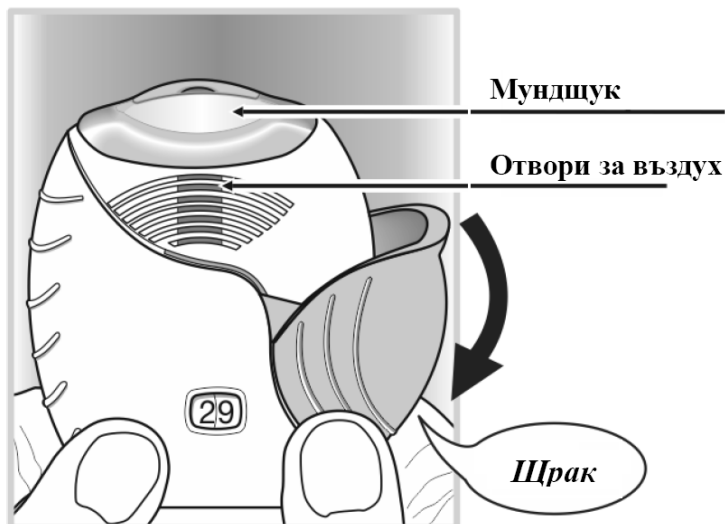
### 2. Как да пригответе една доза

Отворете капака, когато сте готови да инхалирате доза. **Не разклащайте инхалатора.**

Плъзнете капака надолу, докато чуете „щрак“.

Сега лекарството е готово за инхалиране. За потвърждение, броячът на дозите отброява с 1 по-малко.

Ако броячът не отброи, когато чуете „щрак“, инхалаторът няма да освободи лекарство. Занесете го обратно на фармацевта и се посъветвайте с него.



### 3. Как да инхалирате лекарството

Дръжте инхалатора далеч от устата си и издишайте колкото е възможно.

Не издишвайте в инхалатора.

Сложете мундшука между устните си и ги затворете плътно около него.

Не блокирайте с пръсти отворите за въздух.

Вдишайте продължително, равномерно и дълбоко. Задръжте дъха си, колкото можете (най-малко 3-4 секунди).

- Отстранете инхалатора от устата си.
- Издишайте бавно и спокойно.



Възможно е да не разберете какъв е вкуса или да не усетите лекарството, дори когато използвате инхалатора правилно.

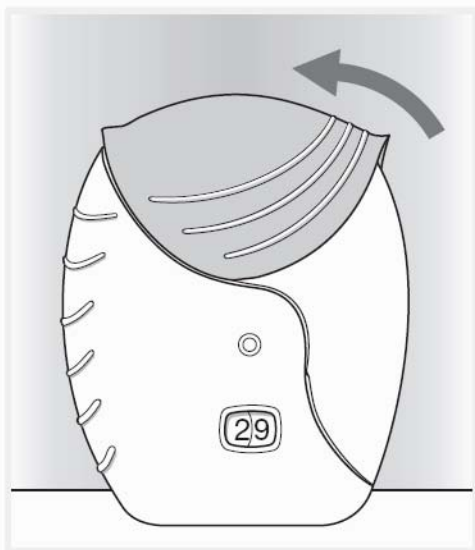
Ако искате да почистите мундшука, използвайте **суха кърпа преди** да затворите капака.

### 4. Затворете инхалатора и изплакнете устата си

Плъзнете капака нагоре докдето може, за да покриете мундшука.

След като сте използвали инхалатора, изплакнете устата си с вода без да я гълтате.

Това ще намали вероятността да получите възпаление в устата или гърлото, като нежелани реакции.



### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Влошаване на заболяването

Флутиказон фуроат/вилантерол не трябва да бъде използван за лечение на симптомите на остър астматичен пристъп, които налагат използването на краткочействащ бронходилататор. Увеличаваща се употреба на краткочействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите показва влошаване на контрола и налага пациентът да бъде прегледан от лекар.

Пациентите с астма не трябва да прекъсват лечението с флутиказон фуроат/вилантерол без лекарски контрол, тъй като след прекъсването симптомите могат да се появят отново.

По време на лечение с флутиказон фуроат/вилантерол могат да настъпят свързани с астмата нежелани реакции и екзацербации. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да продължат лечението, но да потърсят лекарски съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошат след започване на лечението с Relvar Ellipta.

#### Парадоксален бронхоспазъм

Може да се появи парадоксален бронхоспазъм с внезапно увеличаване на хриповете след прием на дозата. Това състояние трябва да се третира незабавно с краткочействащ инхалаторен бронходилататор. Трябва незабавно да се преустанови употребата на Relvar Ellipta, да се направи оценка на състоянието на пациента и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

#### Сърдечно-съдови ефекти

Сърдечно-съдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. суправентрикуларна тахикардия и екстрасистоли, могат да се наблюдават при симпатикомиметични лекарствени продукти, включително Relvar Ellipta. В плацебо-контролирано проучване при участници с умерена ХОББ

и анамнеза за, или повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, не е наблюдавано повишаване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти, получаващи флутиказон фуроат/вилантерол в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Поради това флутиказон фуроат/вилантерол трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване или нарушения на сърдечния ритъм, тиреотоксикоза, некоригирана хипокалиемия или пациенти, предразположени към ниски нива на серумния калий.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане трябва да се използва доза от 92/22 микрограма и тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за системни нежелани реакции, свързани с употребата на кортикостероиди (вж. точка 5.2).

#### Системни реакции, свързани с употреба на кортикостероиди

При всеки инхалаторен кортикостероид, по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време, е възможно да се появят системни реакции. Появата на тези реакции е по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни реакции включват синдром на Къшинг и къшингоидни черти, потискане на надбъбречната функция, намаляване на минералната плътност на костите, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома и рядко редица психични или поведенчески промени, включващи психомоторна хиперактивност, разстройства на съня, тревожност, депресия или агресия (особено при деца).

Флутиказон фуроат/вилантерол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с белодробна туберкулоза или при пациенти с хронични или нелекувани инфекции.

#### Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

#### Хипергликемия

Докладвани са случаи на повишаване на нивата на кръвната захар при пациенти с диабет и това трябва да се има предвид при предписване на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет.

#### Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има някои данни за повишен риск от пневмония при повишаване на стероидната доза, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Няма убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да проследяват за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препokrива със симптомите на екзацербации на ХОББ.



Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

#### Пневмония при пациенти с астма

Случаите на пневмония при пациенти с астма са били чести при по-високите дози. Случаите на пневмония при пациенти с астма, приемащи флутиказон фууроат/вилантерол 184/22 микрограма са били много повече в сравнение с тези при пациенти, приемащи флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 микрограма или плацебо (вж. точка 4.8). Не са били идентифицирани рискови фактори.

#### Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клинично значими лекарствени взаимодействия, медиирани от флутиказон фууроат/вилантерол в клинични дози, се считат малко вероятни, поради ниските плазмени концентрации, които се достигат след инхалаторно дозиране.

#### Взаимодействие с бета-блокери

Бета<sub>2</sub>-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефекта на бета<sub>2</sub>-адренергичните агонисти. Едновременното приложение на неселективни и селективни бета<sub>2</sub>-адренергични блокери трябва да се избягва, освен ако има наложителни причини за тяхната употреба.

#### Взаимодействие с СYP3A4 инхибитори

Флутиказон фууроат и вилантерол бързо се очистват чрез екстензивен метаболизъм при първо преминаване чрез чернодробния ензим СYP3A4.

Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане с мощни СYP 3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, ритонавир, продукти, съдържащи кобицистат), тъй като съществува възможност за повишаване на системната експозиция на флутиказон фууроат и вилантерол. Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличавания риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни нежелани реакции. Проучване за лекарствени взаимодействия с СYP3A4 с повтарящи се дози е било проведено при здрави индивиди с комбинацията флутиказон фууроат/вилантерол (184/22 микрограма) и мощния СYP3A4 инхибитор кетоконазол (400 mg). Едновременното приложение е повишило средните стойности на  $AUC_{(0-24)}$  и  $C_{max}$  на флутиказон фууроат, съответно с 36% и 33%. Повишаването на експозицията на флутиказон фууроат се свързва с 27% намаляване на 0-24 часовия телговен среден серумен кортизол. Едновременното приложение повишава средните стойности на  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  на вилантерол съответно с 65% и 22%. Повишаването на експозицията на вилантерол не е било свързано с увеличаване на системните ефекти на бета<sub>2</sub>-агонистите върху сърдечната честота, нивата на серумния калий или QTcF интервала.

### Взаимодействие с инхибитори на Р-гликопротеин

Флутиказон фуроат и вилантерол са субстрати на Р-гликопротеин (Р-gp). Клинично фармакологично проучване при здрави индивиди с приложение на вилантерол, едновременно с мощния Р-gp и умерен СYP3A4 инхибитор верапамил, не е показало никакъв значим ефект върху фармакокинетиката на вилантерол. Не са провеждани клинични фармакологични проучвания със специфичен Р-gp инхибитор и флутиказон фуроат.

### Симпатикомиметични лекарствени продукти

Едновременно приложение на други симпатикомиметични лекарствени продукти (самостоятелно или като част от комбинирана терапия) може да потенцира нежеланите реакции на флутиказон фуроат/вилантерол. Relvar Ellipta не трябва да се използва в комбинация с други дългодействащи бета<sub>2</sub>-адренергични агонисти или лекарствени продукти, съдържащи дългодействащи бета<sub>2</sub>-адренергични агонисти.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност при експозиции, които нямат съответно клинично приложение (вж. точка 5.3). Липсват или има ограничени данни от употребата на флутиказон фуроат и вилантерол трифенатат при бременни жени.

Приложението на флутиказон фуроат/вилантерол при бременни жени може да се обмисли, само ако очакваните ползи за майката надвишават потенциалния риск за фетуса.

### Кърмене

Има недостатъчна информация за екскрецията на флутиказон фуроат или вилантерол трифенатат и/или метаболитите в кърмата. Все пак, други кортикостероиди и бета<sub>2</sub>-агонисти са открити в кърмата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачета.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с флутиказон фуроат/вилантерол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

### Фертилитет

Няма данни по отношение на фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват ефект на флутиказон фуроат/вилантерол трифенатат върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Флутиказон фуроат или вилантерол не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила за безопасност

Данните от големи клинични проучвания за астма и ХОББ са използвани за определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с флутиказон фуроат/вилантерол. В програмата за клинично разработване за астма общо 7 034 пациенти са били включени в интегрирана оценка на нежеланите реакции. В програмата за клинично разработване за ХОББ общо 6 237 участници са били включени в интегрирана оценка на нежеланите реакции.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с флутиказон фуроат и вилантерол са главоболие и назофарингит. С изключение на пневмония и фрактури, профилът на безопасност е подобен при пациентите с астма и ХОББ. По време на клиничните проучвания, пневмония и фрактури са наблюдавани по-често при пациентите с ХОББ.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени в зависимост от системно-органния клас и честотата. За класификация на честотите е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Във всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
Инфекции и инфестации	Пневмония* Инфекция на горните дихателни пътища Бронхит Грип Кандидоза на устата и гърлото	Чести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария.	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Нечести
Психични нарушения	Тревожност	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор	Много чести Редки
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Нечести
Сърдечни нарушения	Екстрасистоли Палпитации Тахикардия	Нечести Редки Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит Парадоксален бронхоспазъм Орофарингеална болка Синуит Фарингит Ринит Кашлица Дисфония	Много чести Редки Чести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Болка в гърба Фрактури** Мускулни спазми	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Чести

\*, \*\* Вижте по-долу „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции”

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

\**Пневмония* (вж. точка 4.4)

В интегриран анализ от две репликативни едногодишни проучвания при умерена до тежка

ХОББ (среден предвиден пост-бронходилататорен скринингов ФЕО<sub>1</sub> 45%, стандартно отклонение (SD) 13%) с екзацербация в предишната година (n = 3 255), броят на случаите на пневмония за 1 000 пациенто-години е 97,9 при флутиказон фуроат/вилантерол (FF/VI) 184/22; 85,7 при FF/VI 92/22 и 42,3 при групата на вилантерол (VI) 22. Броят на случаите на тежка пневмония за 1 000 пациенто-години е съответно 33,6; 35,5; и 7,6, докато броят на случаите на сериозна пневмония за 1 000 пациенто-години е 35,1 за FF/VI 184/22; 42,9 при FF/VI 92/22; 12,1 с VI 22. В заключение, случаите на пневмония с фатален изход при коригирана експозиция са 8,8 за FF/VI 184/22 спрямо 1,5 за FF/VI 92/22 и 0 за VI 22.

В плацебо-контролираното проучване (SUMMIT) при пациенти с умерена ХОББ (среден процент пост-бронходилататорен скринингов ФЕО<sub>1</sub> 60%, SD 6%) и анамнеза за, или повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, честотата на пневмония при FF/VI, FF, VI и плацебо е: нежелани реакции (6%, 5%, 4%, 5%); сериозни нежелани реакции (3%, 4%, 3%, 3%); смъртни случаи по време на терапията, за които е преценено, че се дължат на пневмония (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); коригираните спрямо експозицията честоти (за 1 000 години лечение) са: съответно нежелани реакции (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); сериозни нежелани реакции (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); смъртни случаи по време на терапията, за които е преценено, че се дължат на пневмония (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

В интегриран анализ от 11 проучвания при астма (7 034 пациенти), честотата на пневмонията за 1 000 пациенто-години е 18,4 за FF/VI 184/22 спрямо 9,6 за FF/VI 92/22 и 8,0 в плацебо групата.

#### \*\*Фрактури

В две репликативни 12-месечни проучвания при общо 3 255 пациенти с ХОББ честотата на фрактурите на костите като цяло е била ниска при всички третирани групи, с по-висока честота при всички групи, приемащи Relvar Ellipta (2%), сравнени с групата, приемаща вилантерол 22 микрограма (<1%). Въпреки че е имало повече фрактури при групите, приемащи Relvar Ellipta в сравнение с групата, приемаща вилантерол 22 микрограма, фрактури, които са типично свързани с употребата на кортикостероиди (напр. спинална компресия/тораколумбални вертебрални фрактури, проксимални феморални и ацетабуларни фрактури) са наблюдавани при <1% в рамената, третирани с Relvar Ellipta и вилантерол.

В проучването SUMMIT, честотата на всички случаи на фрактури при FF/VI, FF, VI и плацебо е 2% във всяко рамо; фрактури, често свързани с употребата на ИКС, са по-малко от 1 % във всяко рамо. Коригираните спрямо експозицията честоти (за 1 000 години лечение) за всички случаи на фрактури са: съответно 13,6; 12,8; 13,2; 11,5; фрактури, често свързани с употребата на ИКС са съответно 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

При интегриран анализ от 11 проучвания за астма (7 034 пациенти), честотата на фрактурите е била <1% и те обикновено са били свързани с травма.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми и признаци

Предозиране на флутиказон фууроат/вилантерол може да причини признаци и симптоми, дължащи се на действието на отделните компоненти, включително такива, наблюдавани при предозиране на други бета<sub>2</sub>-агонисти и в съответствие с познатите класови ефекти на инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

### Лечение

Няма специфично лечение при предозиране с флутиказон фууроат/вилантерол. При предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение със съответно проследяване при необходимост.

Кардиоселективна бета-блокада трябва да се обмисли само при задълбочаващи се ефекти от предозиране с вилантерол, които са клинично обезпокоителни и които не се повлияват от поддържащи мерки. Кардиоселективни бета-блокиращи лекарствени продукти трябва да се използват с предпазливост при пациенти с анамнеза за бронхоспазъм.

Последващите мерки трябва да са в съответствие с клиничната практика или както се препоръчва от националния център по отравяния, при наличие на такъв център.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с кортикостероиди или други лекарства, с изключение на антихолинергични средства АТС код: R03AK10.

### Механизъм на действие

Флутиказон фууроат и вилантерол са представители на два класа лекарства (синтетичен кортикостероид и селективен, дълго-действащ бета<sub>2</sub>-рецепторен агонист).

### Фармакодинамични ефекти

#### Флутиказон фууроат

Флутиказон фууроат е синтетичен трифлуориран кортикостероид с мощно противовъзпалително действие. Не е известен точният механизъм, чрез който флутиказон фууроат повлиява симптомите на астма и ХОББ. Установено е, че кортикостероидите имат широк обхват на въздействия върху много типове клетки (напр. еозинофили, макрофаги, лимфоцити) и медиатори (напр. цитокини и хемокини, участващи във възпалителния процес).

#### Вилантерол трифенатат

Вилантерол трифенатат е селективен дълго-действащ бета<sub>2</sub>-адренергичен агонист (ДДБА). Счита се, че фармакологичните ефекти на бета<sub>2</sub>-адренорецепторните агонисти, включително вилантерол трифенатат, се дължат, най-малкото частично, на стимулиране на интрацелуларната аденилатциклаза, ензим, който катализира превръщането на аденозин трифосфат (АТФ) до цикличен-3',5'-аденозин монофосфат (цикличен АМФ). Повишените нива на цикличен АМФ предизвикват отпускане на бронхиалната гладка мускулатура и инхибиране на освобождаването на медиатори на свръхчувствителност от бърз тип от клетките, особено от мастоцитите.

Между кортикостероидите и ДДБА настъпват молекулярни взаимодействия, при които стероидите активират бета<sub>2</sub>-рецепторния ген, повишавайки броя и чувствителността на рецепторите и ДДБА подготвят глюкокортикоидния рецептор за стероиднозависимо активиране и повишават клетъчната нуклеарна транслокация. Тези синергични взаимодействия водят до увеличена противовъзпалителна активност, което е доказано *in vitro* и *in vivo*, при голям брой клетки на възпалението, свързани с патофизиологията на астмата и ХОББ. В мононуклеарни клетки от периферна кръв на участници с ХОББ, е наблюдаван по-голям противовъзпалителен ефект при приложение на комбинацията флутиказон фуроат/вилантерол, в сравнение с флутиказон фуроат, прилаган самостоятелно при концентрации, достигнати с клинични дози. Засиленият противовъзпалителен ефект на ДДБА компонента е подобен на този, получен с други ИКС/ДДБА комбинации.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Астма

В три фаза III рандомизирани, двойнослепи проучвания (NZA106827, NZA106829 и NZA106837) с различна продължителност са били оценени безопасността и ефикасността на флутиказон фуроат/вилантерол при възрастни и юноши с персистираща астма. Всички участници са използвали ИКС (инхалаторен кортикостероид) със или без ДДБА за най-малко 12 седмици преди визита 1. В проучване NZA106837 всички пациенти са имали най-малко една екзацербация в годината преди визита 1, която е изисквала лечение с перорални кортикостероиди. В проучване NZA106827 с продължителност 12 седмици е била оценена ефикасността на флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=201] и флутиказон фуроат 92 микрограма [n=205] в сравнение с плацебо [n=203], всички прилагани веднъж дневно. В проучване NZA106829 с продължителност 24 седмици е била оценена ефикасността на флутиказон фуроат/вилантерол 184/22 микрограма [n=197] и флутиказон фуроат 184 микрограма [n=194], прилагани и в двата случая веднъж дневно в сравнение с флутиказон пропионат 500 микрограма два пъти дневно [n=195].

В проучвания NZA106827/ NZA106829 допълнителните първични крайни точки за ефикасност са били промяната от изходното ниво на преддозовата стойност (пред-бронходилататорно и преддозово) на ФЕО<sub>1</sub> при клинична визита в края на периода на лечение при всички участници и тегловен среден сериен ФЕО<sub>1</sub> в продължение на 0-24 часа след приложение на дозата, изчислен в подгрупа от участници в края на периода на лечение. Промяната от изходно ниво на процента 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета<sub>2</sub>-агонист, при нужда, по време на лечението е била вторична крайна точка със статистическа. Резултатите от първичните и ключовите вторични крайни точки при тези проучвания са представени в Таблица 1.

**Таблица 1 – Резултати от първични и ключови вторични крайни точки в HZA106827 и HZA106829**

Проучване No.	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22	FF/VI 184/22	FF/VI 92/22	FF/VI 92/22
Терапевтична доза FF/VI*(микрограми)	веднъж дневно спрямо FF 184 веднъж дневно	веднъж дневно спрямо FP 500 два пъти дневно	веднъж дневно спрямо FF 92 веднъж дневно	веднъж дневно спрямо плацебо веднъж дневно
<b>Промяна от изходно ниво на преддозов ФЕО<sub>1</sub> по метод на попълване на липсващите данни (Last Observation Carried Forward (LOCF))</b>				
Разлика в лечението Р стойност (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)
<b>Тегловен среден сериен ФЕО<sub>1</sub> в течение на 0-24 часа след приложение на дозата</b>				
Разлика в лечението Р стойност (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)
<b>Промяна на изходно ниво на процента 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета<sub>2</sub>-агонист при нужда</b>				
Разлика в лечението Р стойност (95% CI)	11,7% p<0,001 (4,9, 18,4)	6,3% p=0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% p<0,001 (4,3, 16,8)	19,3% p<0,001 (13,0, 25,6)
<b>Промяна от изходно ниво на процента на 24-часови периоди без симптоми</b>				
Разлика в лечението Р стойност (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)
<b>Промяна от изходно ниво на сутрешния (AM) върхов експираторен дебит</b>				
Разлика в лечението Р стойност (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)
<b>Промяна от изходно ниво на вечерния (PM) върхов експираторен дебит</b>				
Разлика в лечението Р стойност (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 = флутиказон фуроат/вилантерол

HZA106837 е било с различна продължителност на лечението (от минимум 24 седмици до максимум 76 седмици, като по-голямата част от пациентите са били на лечение най-малко 52 седмици). В HZA106837 пациентите са били рандомизирани да приемат веднъж дневно флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма [n=1 009] или флутиказон фуроат 92 микрограма [n=1 010]. В HZA106837 първичната крайна точка е била времето до първата тежка екзацербация на астмата. Тежка екзацербация на астма е определена като влошаване на астмата, налагащо употребата на системни кортикостероиди в продължение на най-малко 3 дни или хоспитализация, или посещение в отделение за спешна помощ, дължащо се на астма, която е наложила приложение на системни кортикостероиди. Коригираното средно изменение от изходно ниво на преддозовата стойност на ФЕО<sub>1</sub> също е било оценено като вторична крайна точка.

В HZA106837 рискът от поява на тежка екзацербация на астма при пациенти, приемали флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, е бил намален с 20 % в сравнение с флутиказон фуроат 92 микрограма самостоятелно (коefficient на риска 0,795; p=0,036 95% CI 0,642; 0,985). Честотата на тежките екзацербации на астма за един пациент за една година е



била 0,19 в групата на флутиказон фууроат 92 микрограма (приблизително 1 на всеки 5 години) и 0,14 в групата на флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 микрограма (приблизително 1 на всеки 7 години). Съотношението между честотата на екзацербации за флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 микрограма и флутиказон фууроат 92 микрограма е било 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Това представлява 25 % намаление на честотата на тежките екзацербации на астма за лица, които са на лечение с флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 микрограма в сравнение с флутиказон фууроат 92 микрограма ( $p=0,014$ ). 24-часовият бронходилататорен ефект на флутиказон фууроат/вилантерол е бил поддържан през целия едногодишен период на лечение без данни за загуба на ефикасност (без тахифилаксия). Флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 микрограма последователно показва 83 ml до 95 ml подобрения в преддозовия ФЕО<sub>1</sub> на 12-та, 36-та и 52-ра седмица и в крайната точка, в сравнение с флутиказон фууроат 92 микрограма ( $p<0,001$  95% CI 52, 126 ml в крайната точка). Четиридесет и четири процента от пациентите в групата на флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 микрограма са били добре контролирани ( $ACQ7 \leq 0,75$ ) в края на лечението, в сравнение с 36 % от пациентите в групата на флутиказон фууроат 92 микрограма ( $p<0,001$  95% CI 1,23; 1,82).

#### *Проучвания спрямо комбинации салметерол/флутиказон пропионат*

При едно 24-седмично проучване (HZA113091) при възрастни пациенти и юноши с неконтролирана персистираща астма, и двете лечения - флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 микрограма, прилаган веднъж дневно вечер, и салметерол/флутиказон пропионат 50/250 микрограма, прилаган два пъти дневно, са показали подобрения от изходно ниво на белодробната функция. Коригираните средни нараствания при лечението от изходна стойност на тегловните средни 0-24 часа стойности на ФЕО<sub>1</sub> от 341 ml (флутиказон фууроат/вилантерол) и 377 ml (салметерол/флутиказон пропионат) са показали цялостно подобрение на белодробната функция за 24 часа и при двете терапии. Коригираната средна разлика при лечението от -37 ml между групите не е била статистически значима ( $p=0,162$ ). За преддозовия ФЕО<sub>1</sub> участниците в групата на флутиказон фууроат/вилантерол са достигнали средно изменение по метода на най-малките квадрати от изходно ниво от 281 ml, а участниците в групата на салметерол/флутиказон пропионат са достигнали промяна от 300 ml; (разликата в коригираната средна стойност от -19 ml (95%CI: -0,073; 0,034) не е била статистически значима ( $p=0,485$ )).

Проведено е 24-седмично (201378), рандомизирано, двойносляпо проучване с паралелни групи, за демонстриране на неинфериорност (с използване на граница от -100 ml за преддозовата стойност на ФЕО<sub>1</sub>) на флутиказон фууроат/вилантерол 92/22 веднъж дневно спрямо салметерол/FP 50/250 два пъти дневно при възрастни и юноши, чиято астма е добре контролирана след 4-седмично незаслепено лечение със салметерол/FP 50/250 два пъти дневно (N = 1504). Участниците, рандомизирани на FF/VI веднъж дневно, поддържат функцията на белите дробове, сравнима с тези, рандомизирани на салметерол/FP два пъти дневно [разлика в преддозовата стойност на ФЕО<sub>1</sub> от +19 ml (95% CI: -11,49)].

Не са правени сравнителни проучвания срещу салметерол/флутиказон пропионат или срещу други комбинации ИКС/ДДБА, за да се сравнят по подходящ начин ефектите върху екзацербациите на астма.

#### *Монотерапия с флутиказон фууроат*

Едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо плацебо контролирано проучване (FFA112059) оценява безопасността и ефикасността на флутиказон фууроат 92 микрограма веднъж дневно [n=114] и флутиказон пропионат 250 микрограма два пъти дневно [n=114] спрямо плацебо [n=115] при възрастни и юноши с персистираща астма. Всички участници е трябвало да бъдат на стабилна доза ИКС за най-малко 4 седмици преди визита 1 (скринираща визита) и използването на бета<sub>2</sub>-адренергични агонисти (ДДБА) не е било позволено в рамките на 4 седмици от визита 1. Първичната крайна точка за ефикасност е промяна от изходното ниво на преддозовия (пред-бронходилататорно и преддозово) ФЕО<sub>1</sub> при клинична визита в края на периода на лечение. Промяната от изходното ниво на процента на 24-часови периоди без

необходимост от приложение на краткодействащ бета<sub>2</sub>-агонист, при нужда, по време на 24-седмичния период на лечение е вторична крайна точка със статистическа сила. В точка от времето на 24-та седмица флутиказон фуроат и флутиказон пропионат увеличават преддозовата стойност на ФЕО<sub>1</sub> съответно с 146 ml (95% CI 36, 257 ml, p=0,009) и 145 ml (95% CI 33, 257 ml, p=0,011) в сравнение с плацебо. Флутиказон фуроат и флутиказон пропионат увеличават процента на 24-часови периоди без необходимост от приложение на краткодействащ бета<sub>2</sub>-агонист, при нужда, съответно с 14,8% (95% CI 6,9; 22,7; p<0.001) и 17,9% (95% CI 10,0; 25,7; p<0,001) спрямо плацебо.

### *Провокационно проучване с използване на алерген*

Бронхопротективният ефект на флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма по отношение на ранния и късния астматичен отговор към инхалаторен алерген е оценен в плацебо-контролирано, с повтарящи се дози, четворно кръстосано проучване (HZA113126) при пациенти с лека астма. Пациентите са рандомизирани да получават флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, FF 92 микрограма, вилантерол 22 микрограма или плацебо веднъж дневно за 21 дни последвано от провокация с използване на алерген 1 час след крайната доза. Алергенът е бил от акари от домашен прах, котешки епидермални клетки, или полен от бреза, като изборът се е основавал на индивидуалните скриниращи тестове. Серийни измервания на ФЕО<sub>1</sub> са сравнени със стойностите преди провокацията с алергена, получени след инхалиране на физиологичен разтвор (изходно). Като цяло, най-големите ефекти върху ранния астматичен отговор са наблюдавани с флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, сравнени с флутиказон фуроат 92 микрограма или вилантерол 22 микрограма самостоятелно. Както флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма, така и флутиказон фуроат 92 микрограма на практика премахват късния астматичен отговор в сравнение с вилантерол самостоятелно. Флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма осигурява значително по-голяма защита срещу алерген-индуцираната бронхиална хиперреактивност в сравнение с монотерапиите с флутиказон фуроат и вилантерол както е оценено на 22-ия ден с помощта на провокация с метахолин.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Relvar Ellipta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при астма (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба при деца).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Стойностите на абсолютната бионаличност на флутиказон фуроат и вилантерол, когато са приложени чрез инхалация като флутиказон фуроат/вилантерол, обикновено са съответно 15,2% и 27,3%. Пероралната бионаличност на флутиказон фуроат и вилантерол е ниска, обикновено стойностите са съответно 1,26 % и < 2 %. Имайки предвид ниската перорална бионаличност, системната експозиция на флутиказон фуроат и вилантерол след инхалаторно приложение, се дължи главно на абсорбция на инхалираната част от дозата, доставена в белите дробове.

### Разпределение

След интравенозно приложение флутиказон фуроат и вилантерол се разпределят значително със средни обеми на разпределение в стационарно състояние съответно 661 l and 165 l. Флутиказон фуроат и вилантерол се свързват в ниска степен с червените кръвни клетки. *In vitro* свързването на флутиказон фуроат и вилантерол с плазмени протеини в човешка плазма е високо, обикновено стойностите са съответно > 99,6 % и 93,9 %. Не е наблюдавано понижаване на степента на свързване на плазмените протеини *in vitro* при лица с бъбречно или чернодробно

увреждане.

Флутиказон фуроат и вилантерол са субстрати за Р-гликопротеин (P-gp), но се счита, че е малко вероятно едновременното приложение на флутиказон фуроат/вилантерол с инхибитори на P-gp да промени системната експозиция на флутиказон фуроат и вилантерол, тъй като и двете молекули се абсорбират добре.

### Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* данни, главните пътища за метаболизъм на флутиказон фуроат и вилантерол при хора, се медираат основно чрез CYP3A4.

Основният път на метаболизъм на флутиказон фуроат е чрез хидролиза на S-флуорометил карботиоатната група до метаболити със значително понижена кортикостероидна активност.

Основният път на метаболизъм на вилантерол е чрез O-деалкилиране до редица метаболити със значително понижена  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -агонистична активност.

### Елиминиране

След перорално приложение флутиказон фуроат се елиминира при хора главно чрез метаболизъм, като метаболитите се екскретират почти изцяло с фекалиите, < 1 % от възстановената радиоактивна доза се елиминира с урината.

При проучване с радиоактивно маркиране при хора, направено чрез перорален път на въвеждане, е установено, че след перорално приложение вилантерол се елиминира главно чрез метаболизъм, последван от екскреция на метаболитите в урината и фекалиите съответно приблизително 70 % и 30 % от радиоактивната доза. Привидният плазмен елиминационен полуживот на вилантерол след еднократно инхалаторно приложение на флутиказон фуроат/вилантерол обикновено е 2,5 часа. Ефективният полуживот за акумулиране на вилантерол, определен от инхалаторно приложение на многократни дози от 25 микрограма вилантерол, е 16,0 часа при лица с астма и 21,3 часа при лица с ХОББ.

### Педиатрична популация

При юноши (12 години и повече) няма препоръчвани промени на дозата.

Фармакокинетиката на флутиказон фуроат/вилантерол при пациенти на възраст под 12 години не е проучвана. Безопасността и ефикасността на флутиказон фуроат/вилантерол при деца на възраст под 12 години все още не са установени.

### Специални групи популации

#### *Пациенти в старческа възраст (> 65-годишна възраст)*

Ефектите на възрастта върху фармакокинетиката на флутиказон фуроат и вилантерол са били установени в проучвания фаза III за ХОББ и астма. Няма данни възрастта (12-84) да повлиява фармакокинетиката на флутиказон фуроат и вилантерол при хора с астма.

При лица с астма и при лица с ХОББ няма препоръчвани промени на дозата.

#### *Бъбречно увреждане*

Клинично фармакологично проучване с флутиказон фуроат/вилантерол е показало, че тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) не води до значително по-висока експозиция на флутиказон фуроат и вилантерол или до по-изразени кортикостероидни или бета<sub>2</sub>-агонистични системни ефекти в сравнение със здрави индивиди.

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата.

Ефектите при хемодиализа не са проучвани.

### *Чернодробно увреждане*

След многократно приложение на флутиказон фууроат/вилантерол за 7 дни е наблюдавано повишаване на системната експозиция на флутиказон фууроат (до три пъти, измерено чрез  $AUC_{(0-24)}$ ) при лица с чернодробно увреждане (Child-Pugh A, B или C) в сравнение със здрави индивиди. Повишаването на системната експозиция на флутиказон фууроат при лица с умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B; 184/22 микрограма флутиказон фууроат/вилантерол) е свързано средно с 34 % понижаване на серумния кортизол в сравнение със здрави индивиди. Системната експозиция на флутиказон фууроат при нормализирана доза е сходна при лица с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C).

След многократно приложение на флутиказон фууроат/вилантерол за 7 дни не е наблюдавано значително повишаване на системната експозиция на вилантерол ( $C_{max}$  и  $AUC$ ) при лица с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, B или C).

Не са наблюдавани въздействия с клинично приложение на комбинацията флутиказон фууроат/вилантерол върху бета-адренергичните системни ефекти (сърдечен ритъм или серумен калий) при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вилантерол, 22 микрограма) или с тежко чернодробно увреждане (вилантерол, 12,5 микрограма) в сравнение със здрави индивиди.

### *Други специални групи популации*

Приблизителните стойности на  $AUC_{(0-24)}$  за флутиказон фууроат при лица с астма от Източна Азия, Япония и Югоизточна Азия (12-13 % от участниците), са били обичайно 33 % до 53 % по-високи в сравнение с други расови групи. Няма данни, обаче, по-високата системна експозиция при тази популация да е свързана с по-голям ефект върху 24-часовата екскреция на кортизол в урината. В сравнение с лица от други расови групи, обичайно  $C_{max}$  на вилантерол, предвидена за лица с азиатски произход е с 220 до 287 % по-висока, а  $AUC_{(0-24)}$  е сравнима. Няма данни, обаче, по-високата  $C_{max}$  на вилантерол да води до клинично значими ефекти върху сърдечния ритъм.

### *Пол, тегло и индекс на телесната маса (ИТМ)*

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данните от фаза III проучване при 1213 участници с астма (712 жени), няма данни полът, теглото и ИТМ (индекс на телесната маса) да оказват влияние върху фармакокинетиката на флутиказон фууроат.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 856 участници с астма (500 жени), няма данни полът, теглото и ИТМ да оказват влияние върху фармакокинетиката на вилантерол.

Не се налага коригиране на дозата въз основа на пол, тегло и ИТМ.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Фармакологичните и токсикологичните ефекти, наблюдавани с флутиказон фууроат или вилантерол в предклинични проучвания са били тези, обичайно свързвани или с глюкокортикоиди, или с бета<sub>2</sub>-агонисти. Приложението на флутиказон фууроат в комбинация с вилантерол не е довело до някаква значителна нова токсичност.

### Генотоксичност и канцерогенност

#### *Флутиказон фууроат*

Флутиказон фууроат не е бил генотоксичен при стандартен набор от проучвания и не е бил

канцерогенен при проучвания с плъхове и мишки, на които през целия живот са прилагани инхалаторни дози в експозиции, сходни на тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

#### *Вилантерол трифенатат*

В проучвания за генетична токсичност вилантерол (като алфа-фенилцинамат) и трифенилоцетна киселина не са били генотоксични, което показва че вилантерол (като трифенатат) не представлява генотоксичен риск за хора.

Подобно на находки за други бета<sub>2</sub>-агонисти, при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на цял живот, вилантерол трифенатат е довел до пролиферативни ефекти в репродуктивния тракт на плъхове и мишки от женски пол и в хипофизата на плъхове. Не е наблюдавано повишаване на разпространението на тумори при плъхове и мишки при експозиции, съответно 2- или 30-пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

#### Репродуктивна токсичност

##### *Флутиказон фуроат*

Ефектите, наблюдавани след инхалаторно приложение на флутиказон фуроат в комбинация с вилантерол при плъхове, са били сходни с тези, наблюдавани само с флутиказон фуроат. Флутиказон фуроат не е показвал тератогенност при плъхове и зайци, но е забавял развитието при плъхове и е причинявал аборти при зайци в дози, токсични за майката. Не са наблюдавани ефекти върху развитието при плъхове в експозиции, приблизително 3-пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC.

##### *Вилантерол трифенатат*

Вилантерол трифенатат не е показвал тератогенност при плъхове. При инхалаторни проучвания при зайци, вилантерол трифенатат е имал ефекти, сходни на тези, наблюдавани с други бета<sub>2</sub>-агонисти (вродена цепка на небцето, отворени клепачи, срастнали ребрено-стернални сегменти и флексура/неправилна ротация на крайниците). При подкожно приложение не са наблюдавани ефекти при експозиции 84-пъти по-високи от тези при максималната препоръчвана доза при хора, въз основа на AUC. Нито флутиказон фуроат, нито вилантерол трифенатат са имали никакви нежелани ефекти върху фертилитета или върху пре- и пост-наталното развитие при плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

Срок на годност в периода на използване след отваряне на гнездото: 6 седмици.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C. Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко за един час преди употреба.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Датата, след която инхалаторът не трябва да се използва, трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Инхалаторът се състои от светлосиво тяло, жълт капак на мундщука и брояч на дозите, опакован е в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител силикагел. Гнездото е запечатано с отделящо се фолио.

Инхалаторът е многокомпонентно устройство, съставено от полипропилен, полиетилен с висока плътност, полиоксиметилен, полибутилен терефталат, акрилонитрил-бутадиен-стирен, поликарбонат и неръждаема стомана.

Инхалаторът съдържа две ленти от ламинирано алуминиево фолио с 14 или 30 дози.

Опаковки с инхалатори от 14 или 30 дози. Групова опаковка от Инхалатори с 3 x 30 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2013

Дата на последно подновяване: 26 юли 2018

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.