

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu). Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 100 mikrogramów flutykazonu furoinianu i 25 mikrogramów wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dawka dostarczona zawiera w przybliżeniu 25 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony  
(Proszek do inhalacji).

Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze z jasnoniebieską osłoną ustnika i licznikiem dawek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Astma

Relvar Ellipta jest wskazany do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku, stosowanego doraźnie.

#### POChP (Przewlekła obturacyjna choroba płuc)

Relvar Ellipta jest wskazany w objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV<sub>1</sub> <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Astma

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej*

Jedna inhalacja Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy raz na dobę.

Pacjenci zwykle odczuwają poprawę czynności płuc w ciągu 15 minut od inhalacji produktu leczniczego Relvar Ellipta. Jednakże pacjentów należy poinformować, że systematyczne, codzienne stosowanie jest niezbędne do utrzymania kontroli objawów astmy, i że należy kontynuować stosowanie nawet, gdy objawy ustąpiły.

Jeśli objawy wystąpią w okresie pomiędzy dawkami, należy zastosować krótko działający, wziewny beta<sub>2</sub>-mimetyk w celu uzyskania doraźnej poprawy.

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie wziewnego kortykosteroidu w dawce małej do średniej w skojarzeniu z długo działającym beta<sub>2</sub>-mimetykiem, jako początkową należy rozważyć dawkę Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy. Jeśli kontrola astmy u pacjenta jest niewystarczająca podczas stosowania dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, dawkę można zwiększyć do 184 mikrogramów + 22 mikrogramy, co może zapewnić dodatkową poprawę kontroli astmy.

Pacjentów należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka flutykazonu furoinianu z wilanterolem, którą otrzymuje pacjent była dawką optymalną. Dawkę można zmienić tylko na zalecenie lekarza. Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie większej dawki wziewnego kortykosteroidu w skojarzeniu z długo działającym beta<sub>2</sub>-mimetykiem, należy rozważyć zastosowanie dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy.

U pacjentów z astmą należy stosować produkt Relvar Ellipta o mocy zawierającej dawkę flutykazonu furoinianu (FF) dostosowaną do ciężkości ich choroby. Należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów z astmą dawka 100 mikrogramów flutykazonu furoinianu (FF) raz na dobę, w przybliżeniu odpowiada dawce 250 mikrogramów flutykazonu propionianu (FP) dwa razy na dobę, podczas gdy dawka 200 mikrogramów (FF) raz na dobę w przybliżeniu odpowiada dawce 500 mikrogramów (FP) dwa razy na dobę.

*Dzieci w wieku poniżej 12 lat:*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Relvar Ellipta u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy.

Brak dostępnych danych.

#### POChP

*Dorośli w wieku 18 lat i powyżej:*

Jedna inhalacja Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy raz na dobę.

Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy nie jest wskazany u pacjentów z POChP. Nie ma żadnych dodatkowych korzyści ze stosowania dawki 184 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu do dawki 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i istnieje zwiększone ryzyko zapalenia płuc i wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci zwykle odczuwają poprawę czynności płuc w ciągu 16-17 minut po inhalacji produktu leczniczego Relvar Ellipta.

#### *Dzieci i młodzież*

Relvar Ellipta nie ma zastosowania we wskazaniu POChP u dzieci i młodzieży.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Badania dotyczące pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego na flutykazonu furoinian (zarówno  $C_{max}$  i AUC) (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z kortykosteroidami może być większe.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawka maksymalna to 92 mikrogramy + 22 mikrogramy (patrz punkt 4.4).

#### **Sposób podawania**

Relvar Ellipta przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego.

Należy go stosować codziennie o tej samej porze.

Ostateczną decyzję, czy dawkę należy stosować rano czy wieczorem, należy pozostawić lekarzowi.

W razie pominięcia dawki, następną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Jeśli inhalator jest przechowywany w lodówce, przed użyciem należy pozostawić go w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę.

Po inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą, bez połykania.

Przed pierwszym użyciem inhalatora, nie ma potrzeby sprawdzania, czy działa poprawnie, ani przygotowywania go do użycia w szczególny sposób. Należy przestrzegać instrukcji „krok po kroku”.

Inhalator Ellipta jest dostarczany w opakowaniu zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Po otwarciu opakowania saszetkę należy wyrzucić.

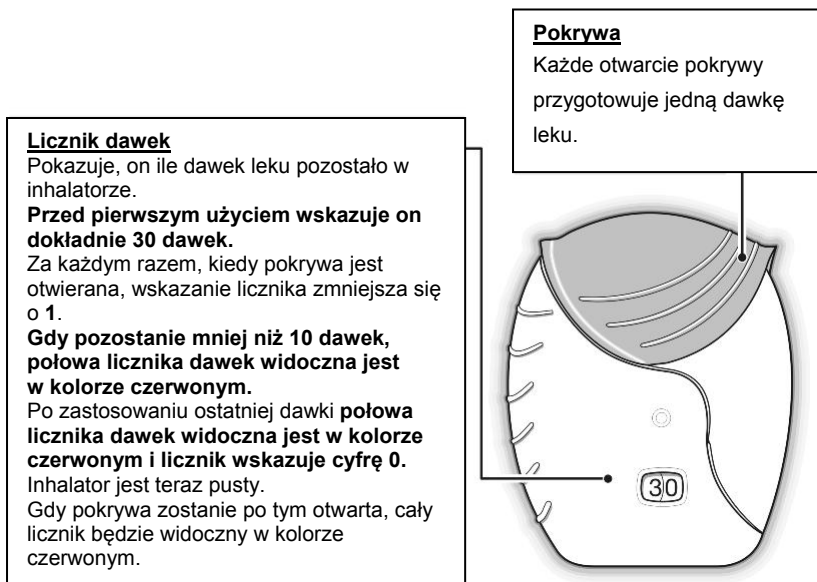
Po wyjęciu inhalatora z opakowania, pokrywa inhalatora, będzie w położeniu "zamkniętym". Nie należy jej otwierać, dopóki pacjent nie jest gotowy do inhalacji dawki produktu leczniczego.

Przedstawiona poniżej szczegółowa instrukcja stosowania inhalatora Ellipta zawierającego 30 dawek ma również zastosowanie do inhalatora Ellipta zawierającego 14 dawek.

## Instrukcja stosowania

### 1. Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania

Gdy pokrywa inhalatora Elliпта jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona. Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji. Nie jest możliwe zastosowanie większej ilości leku lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.



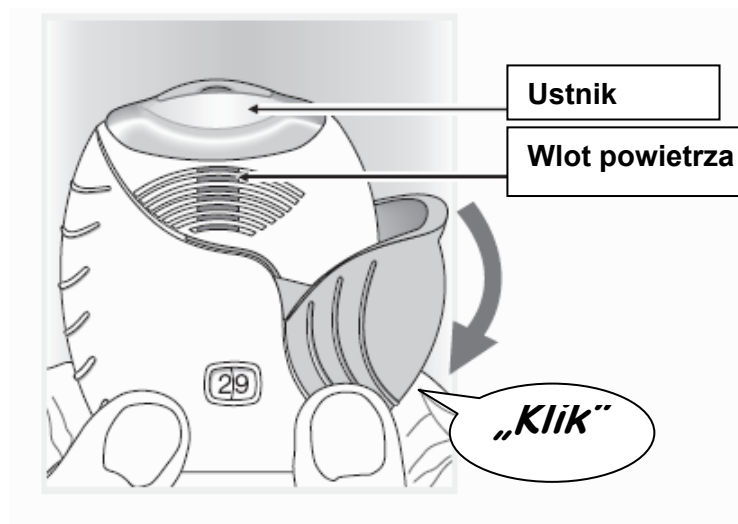
## 2. Jak przygotować dawkę

Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy na przyjęcie dawki. **Nie wstrząsać inhalatorem.**

Należy przesunąć pokrywę w dół, aż do usłyszenia „kliknięcia”.

Lek jest gotowy do inhalacji, co potwierdza wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1.

Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy leku i należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.



## 3. Jak zainhalować lek

Inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech.

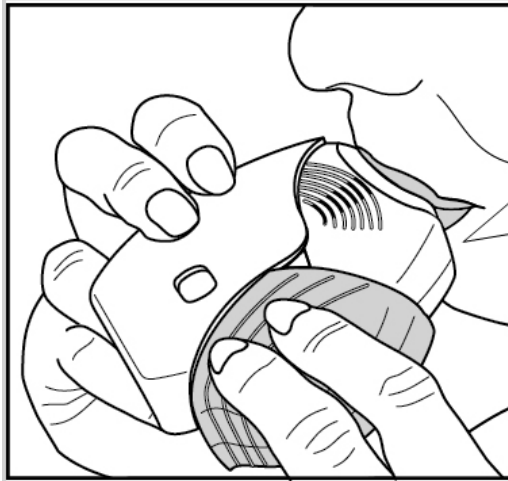
Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.

Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.

Nie blokować palcami wlotu powietrza.

Należy wykonać jeden długi, spokojny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (na co najmniej 3-4 sekundy)

- wyjąć inhalator z ust
- wykonać spokojny wydech.



Kształt ustnika jest tak wyprofilowany, aby pasował do ust.

Nie blokować palcami wlotu powietrza.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku, ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

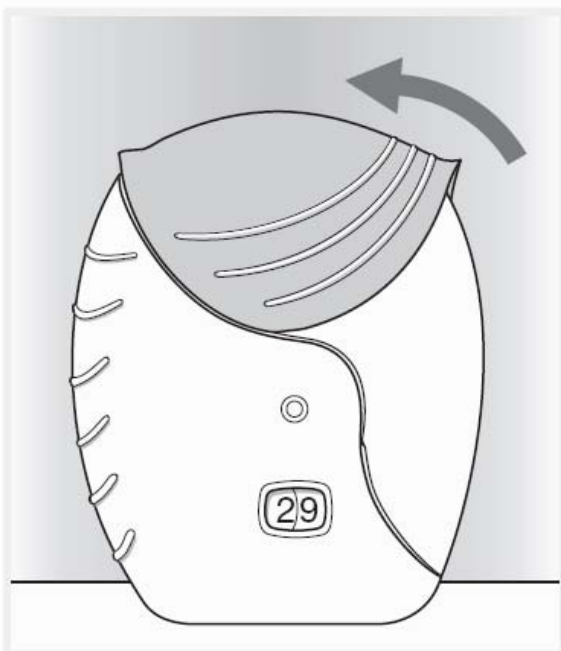
#### 4. Zamykanie inhalatora i płukanie jamy ustnej

Aby oczyścić ustnik, należy użyć **suchej ściereczki** przed zamknięciem pokrywy inhalatora.

Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.

Po użyciu inhalatora należy przepłukać jamę ustną wodą.

Dzięki temu prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak ból jamy ustnej lub gardła, będzie mniejsze.



#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Pogorszenie kontroli choroby

Flutykazonu furoinianu z wilanterolem nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy lub zaostrzenia POChP. W tym celu konieczne jest zastosowanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów, świadczy o pogorszeniu kontroli choroby i lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nie należy przerywać leczenia flutykazonu furoinianem z wilanterolem w astmie lub POChP bez nadzoru lekarza, ponieważ po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Podczas leczenia z zastosowaniem flutykazonu furoinianu z wilanterolem mogą wystąpić zaostrzenia i zdarzenia niepożądane związane z astmą. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Relvar Ellipta nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

##### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po przyjęciu leku może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagle nasilającym się świszczącym oddechem. Należy niezwłocznie zastosować krótko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Relvar Ellipta, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

##### Zaburzenia czynności układu krążenia

Podczas stosowania sympatykomimetycznych produktów leczniczych, w tym produktu Relvar Ellipta mogą występować zaburzenia czynności układu krążenia, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe. Dlatego flutykazonu furoinian z wilanterolem należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, należy stosować dawkę 92 mikrogramy + 22 mikrogramy. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów (patrz punkt 5.2).

##### Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie, jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra i dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

Flutykazonu furoinian z wilanterolem należy stosować z ostrożnością u pacjentów z gruźlicą płuc lub u pacjentów z przewlekłymi lub nieleczonymi zakażeniami.

##### Hiperglikemia

Odnotowano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.



## Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc. Zwiększona była również częstość występowania zapaleń płuc wymagających hospitalizacji. W niektórych przypadkach kończyły się one śmiercią (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy zapalenia płuc oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Czynniki ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem dotyczą aktualnych palaczy, pacjentów z zapaleniem płuc w wywiadzie, pacjentów z niskim wskaźnikiem masy ciała BMI <25 kg/m<sup>2</sup> pc. oraz u pacjentów z FEV<sub>1</sub> (natężoną objętością wydechu w pierwszosekundową) <50% wartości należytnej. Należy brać pod uwagę te czynniki przepisując flutykazonu furoinian z wilanterolem, a jeśli wystąpi zapalenie płuc, należy zweryfikować leczenie. Relvar Ellipta w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z POChP. Nie ma żadnych dodatkowych korzyści zastosowania dawki 184 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu do dawki 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, ponadto potencjalne ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów jest zwiększone (patrz punkt 4.8).

Przypadki zapalenia płuc u pacjentów z astmą występowały często podczas stosowania większych dawek. Liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z astmą przyjmujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy była większa, w porównaniu do tych otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy lub placebo (patrz punkt 4.8). Nie zidentyfikowano czynników ryzyka.

## Substancje pomocnicze

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ze względu na małe stężenia leków w osoczu po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawkach leczniczych, wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków uważane jest za mało prawdopodobne.

### Interakcje z lekami beta-adrenolitycznymi

Leki beta<sub>2</sub>-adrenolityczne mogą osłabiać lub blokować działanie agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych. Należy unikać stosowania zarówno leków niewybiórczo, jak i wybiórczo blokujących receptory beta<sub>2</sub>-adrenergiczne, chyba że istnieją ważne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie.

### Interakcje z inhibitorami CYP3A4

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są szybko eliminowane w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia zależnego od enzymu CYP3A4 w wątrobie.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, rytonawir), ponieważ może to spowodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazonu furoinian i wilanterol, i należy unikać ich jednoczesnego stosowania. W badaniu interakcji z inhibitorami CYP3A4 z zastosowaniem dawek wielokrotnych, zdrowym ochotnikom podawano flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem (400 mg). Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC<sub>(0-24)</sub> i C<sub>max</sub> flutykazonu furoinianu odpowiednio o 36% i 33%. Zwiększenie ekspozycji na flutykazonu furoinian związane było ze zmniejszeniem średniej ważonej stężenia kortyzolu w surowicy o 27% w przedziale czasowym 0-24 godzin. Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC<sub>(0-t)</sub> i C<sub>max</sub> wilanterolu odpowiednio

o 65% i 22%. Zwiększenie ekspozycji na wilanterol nie było związane ze zwiększeniem ogólnoustrojowego wpływu beta<sub>2</sub>-mimetyku na częstość akcji serca, stężenie potasu we krwi lub odstęp QTcF.

#### Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie wilanterolu z werapamilem, który jest silnym inhibitorem P-gp i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, u osób zdrowych w klinicznym badaniu farmakologicznym nie wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetykę wilanterolu. Nie przeprowadzono klinicznych badań farmakologicznych ze specyficznym inhibitorem glikoproteiny P i flutykazonu furoinianem.

#### Produkty lecznicze sympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie innych leków sympatykomimetycznych (pojedynczo lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane flutykazonu furoinianu z wilanterolem. Produktu leczniczego Relvar Ellipta nie należy stosować w skojarzeniu z innymi długo działającymi agonistami receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego lub produktami leczniczymi zawierającymi długo działającego agonistę receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość przy ekspozycjach, które nie są istotne klinicznie (patrz punkt 5.3). Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu u kobiet w ciąży.

Stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Istnieją niewystarczające dane dotyczące przenikania flutykazonu furoinianu lub trifenylooctanu wilanterolu i (lub) ich metabolitów do mleka kobiecego. Jednak w mleku kobiecym wykrywane są inne kortykosteroidy i agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Flutykazonu furoinian ani wilanterol nie wpływają lub wywierają nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z flutykazonu furoinianem i wilanterolem wykorzystano dane pochodzące z dużych badań klinicznych dotyczących astmy i POChP. Do badań klinicznych dotyczących astmy, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych, włączono w sumie 7034 pacjentów. Do badań klinicznych dotyczących POChP, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych, włączono w sumie 6237 pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi flutykazonu furoinianu i wilanterolu były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Z wyjątkiem zapalenia płuc i złamań, profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z astmą i POChP. W trakcie badań klinicznych, zapalenie płuc i złamania były zwykle częściej obserwowane u pacjentów z POChP.

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc * Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie oskrzeli Grypa Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia serca	Skurcze dodatkowe	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie nosogardzieli Ból jamy ustnej i gardła Zapalenie zatok Zapalenie gardła Zapalenie błony śluzowej nosa Kaszel Bezgłos	Bardzo często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Ból pleców Złamania kości**	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często

\*\*, \*\* Patrz poniżej ‘Opis wybranych działań niepożądanych’

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zapalenie płuc

W zintegrowanej analizie dwóch badań o tej samej konstrukcji, trwających jeden rok każde, z udziałem pacjentów z POChP, u których wystąpiło zaostrzenie w poprzednim roku (n = 3255), liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 97,9 w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem (FF/VI) w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy; 85,7 w grupie pacjentów otrzymujących FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 42,3 w grupie pacjentów otrzymujących wilanterol (VI) w dawce 22 mikrogramy. W przypadku ciężkiego zapalenia płuc analogiczna liczba zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła odpowiednio 33,6, 35,5 i 7,6, podczas gdy w przypadku poważnego zapalenia płuc liczba odpowiadających zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła 35,1 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, 42,9 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 12,1 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy. I na koniec, skorygowana o wartości ekspozycji, częstość występowania przypadków śmiertelnego zapalenia płuc wynosiła 8,8 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, w porównaniu z 1,5 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 0 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy.

W zintegrowanej analizie 11 badań dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość występowania zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 18,4 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy + 22

mikrogramy w porównaniu do 9,6 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 8,0 w grupie placebo.

### Złamania

W dwóch 12 miesięcznych badaniach o tej samej konstrukcji w sumie u 3255 pacjentów z POChP częstość złamań kości była ogólnie mała we wszystkich grupach, z większą częstością we wszystkich grupach otrzymujących Relvar Ellipta (2%) w porównaniu z grupą otrzymującą wilanterol w dawce 22 mikrogramy (<1 %). Choć złamań w grupach otrzymujących Relvar Ellipta było więcej w porównaniu do grupy otrzymującej wilanterol w dawce 22 mikrogramy, złamania zwykle związane ze stosowaniem kortykosteroidów (np. kompresja rdzenia kręgowego / złamania kręgów piersiowych, złamania kości biodrowej i panewki stawu biodrowego) występowały u mniej niż 1% pacjentów z grup leczonych produktem Relvar Ellipta i wilanterolem.

W zintegrowanej analizie 11 badań klinicznych dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość złamań wynosiła <1%, i zwykle związane były one z urazem.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Przedmiotowe i podmiotowe objawy

Przedawkowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem może wywoływać objawy związane z działaniem poszczególnych składników, w tym obserwowane w przypadku przedawkowania innych agonistów receptora beta<sub>2</sub> i zgodne ze znanymi działaniami grupy wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.4).

### Leczenie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem. W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

Zastosowanie kardioselektywnych beta-adrenolityków należy rozważyć jedynie w przypadku ciężkich skutków przedawkowania wilanterolu, które są istotne klinicznie i nie reagują na leczenie podtrzymujące. Kardioselektywne beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodnie z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, Leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03AK10

### Mechanizm działania

Flutykazonu furoinian i wilanterol należą do dwóch grup leków (syntetyczny kortykosteroid i selektywny, długo działający agonista receptora beta<sub>2</sub>).

### Działania farmakodynamiczne

#### Flutykazonu furoinian

Flutykazonu furoinian jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Dokładny mechanizm działania flutykazonu furoinianu na objawy astmy i POChP nie jest znany. Wykazano, że kortykosteroidy mają szeroki zakres działań na wiele rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, limfocyty) i mediatorów (np. cytokin i chemokin biorących udział w reakcji zapalnej).

#### Wilanterolu trifenylooctan

Wilanterolu trifenylooctan jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora beta<sub>2</sub> (LABA). Farmakologiczne działania agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, w tym trifenylooctanu wilanterolu, przynajmniej w części wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.

Między kortykosteroidami i LABA występują oddziaływania na poziomie molekularnym, w wyniku których steroidy aktywują gen receptora beta<sub>2</sub>, zwiększając wrażliwość i liczbę receptorów, a LABA wstępnie aktywują receptor glikokortykosteroidowy dla dalszej aktywacji w obecności steroidu, i nasilają translokację do jądra komórki. Te synergiczne interakcje znajdują odzwierciedlenie w zwiększonym działaniu przeciwzapalnym, co wykazano *in vitro* i *in vivo* dla różnych komórek zapalnych związanych z patofizjologią zarówno astmy, jak i POChP. Badania biopsyjne dróg oddechowych z zastosowaniem flutykazonu furoinianu i wilanterolu również wykazały synergię między kortykosteroidami i LABA po zastosowaniu leczniczych dawek leków u pacjentów z POChP.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Astma

W trzech podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach III fazy (HZA106827, HZA106829 i HZA106837) o różnym czasie trwania, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. U wszystkich pacjentów stosowano ICS (wziewny kortykosteroid) z lub bez LABA przez co najmniej 12 tygodni przed 1. wizytą. W badaniu HZA106837 u wszystkich pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zaostrzenie wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów w roku poprzedzającym 1. wizytę. Podczas 12-tygodniowego badania HZA106827 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 201] i FF w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 205]) w porównaniu z placebo raz na dobę [n = 203]. Podczas 24-tygodniowego badania HZA106829 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 197] i FF w dawce 184 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 194]), w porównaniu do FP w dawce 500 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [n = 195].

W badaniach HZA106827 i HZA106829 skojarzonymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były zmiana FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) na koniec okresu leczenia względem wartości początkowej przy 1. wizycie w poradni (przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela i podaniem dawki) u wszystkich badanych i średnia ważona serii FEV<sub>1</sub> w ciągu 0-24 godzin obliczana po podaniu dawki w podgrupie osób na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków podczas leczenia była drugorzędowym

punktem końcowym. Wyniki uzyskane w tych badaniach dla pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych są opisane w tabeli 1.

**Tabela 1 - Wyniki pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych w badaniach HZA106827 i HZA106829**

Numer badania	HZA106829		HZA106827	
Dawka lecznicza FF/VI*(mikrogramy)	FF/VI 184 + 22 raz na dobę vs FF 184 raz na dobę	FF/VI 184 + 22 raz na dobę vs FP 500 dwa razy na dobę	FF/VI 92 + 22 raz na dobę vs FF 92 raz na dobę	FF/VI 92 + 22 raz na dobę vs placebo raz na dobę
<b>Zmiana FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) od wartości początkowej do ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF)</b>				
Różnice w leczeniu wartość p (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>Średnia ważona serii FEV<sub>1</sub> w ciągu 0-24 godzin po podaniu dawki</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bezobjawowych</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana szczytowego porannego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (AM PEF)</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana szczytowego wieczornego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (PM PEF)</b>				
Efekt leczenia wartość p (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 = flutykazonu furoinian/wilanterol

Czas trwania leczenia w badaniu HZA106837 był zmienny (od minimum 24 tygodni do maksymalnie 76 tygodni, z czego większość pacjentów leczono przez co najmniej 52 tygodnie). W badaniu HZA106837 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy [n = 1009] lub FF w dawce 92 mikrogramy [n = 1010], oba podawane raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania HZA106837 był czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy. Ciężkie zaostrzenie astmy było definiowane jako zaostrzenie astmy, wymagające stosowania kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji, lub konieczność wizyty w oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Skorygowaną średnią zmianę od wartości początkowej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) oceniano również jako drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniu HZA106837 ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy zmniejszyło się o 20% w porównaniu z FF w dawce 92 mikrogramy w monoterapii (współczynnik ryzyka 0,795, p = 0,036 95% CI 0,642; 0,985).

Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u jednego pacjenta na rok wynosiła 0,19 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 5 lat) i 0,14 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 7 lat). Stosunek częstości zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy wynosił 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Stanowi to 25% zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu do tych leczonych flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy ( $p = 0,014$ ). 24-godzinne działanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem rozszerzające oskrzela utrzymywało się przez cały, roczny okres leczenia bez oznak utraty skuteczności (brak tachyfilaksji). U pacjentów stosujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy w sposób stały uzyskiwano poprawę od 83 mL do 95 mL FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) w tygodniach 12., 36. i 52. i punkcie końcowym w porównaniu z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy ( $p < 0,001$  95% CI: 52, 126 mL w punkcie końcowym). Czterdzieści cztery procent pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy było dobrze kontrolowanych (ACQ7  $\leq 0,75$ ) na koniec leczenia w porównaniu z 36% pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy ( $p < 0,001$  95% CI 1,23 i 1,82).

#### *Badania porównawcze ze skojarzeniem salmeterolu z flutykazonu propionianem*

W 24-tygodniowym badaniu (HZA113091) u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą zarówno w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy raz na dobę wieczorem, jak i salmeterol z flutykazonu propionianem podawany w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę wykazano poprawę czynności płuc w porównaniu do początku badania. Skorygowane średnie zmiany od wartości początkowej FEV<sub>1</sub> jako średnie ważone wartości FEV<sub>1</sub> w okresie 0-24 godzin wynoszące 341 mL (flutykazonu furoinian z wilanterolem) i 377 mL (salmeterol z flutykazonu propionianem) wykazały ogólną poprawę czynności płuc w ciągu 24 godzin dla obu rodzajów leczenia. Skorygowana średnia różnica wyników leczenia wynosząca 37 mL między grupami nie była istotna statystycznie ( $p = 0,162$ ). Różnica w skorygowanej średniej wynosząca 19 mL (95% CI: -0,073, 0,034) pomiędzy średnimi wartościami LS zmiany od wartości początkowej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) uzyskanymi u osób z grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem (281 mL) i u osób z grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem (300 mL), nie była statystycznie istotna ( $p = 0,485$ ).

Nie prowadzono badań porównawczych, z zastosowaniem skojarzenia flutykazonu propionianu z salmeterolem ani z innymi skojarzeniami ICS z LABA, mających na celu odpowiednie porównanie działania w zaostrzeniach astmy.

#### *Flutykazonu furoinian stosowany w monoterapii*

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (FFA112059), oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [ $n = 114$ ] oraz flutykazonu propionianu w dawce 250 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [ $n = 114$ ] w porównaniu do placebo [ $n = 115$ ] u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. Wszyscy pacjenci przez co najmniej 4 tygodnie przed 1. wizytą (wizyta decydująca o włączeniu do badania) musieli przyjmować wziewny kortykosteroid (ICS) w stałej dawce i niedozwolone było przyjmowanie długo działających agonistów receptora beta (LABA) w ciągu 4 tygodni od 1. wizyty. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana od wartości początkowej w czasie wizyty w poradni (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela i początkowej dawki) FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) do wartości obserwowanych na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków w ciągu 24-tygodniowego okresu leczenia była drugorzędowym punktem końcowym. W 24. tygodniu badania w grupach otrzymujących flutykazonu furoinian (FF) i flutykazonu propionian (FP) wartość FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) zwiększyła się odpowiednio o 146 mL (95% CI: 36; 257 mL,  $p = 0,009$ ) i 145 mL (95% CI: 33; 257 mL,  $p = 0,011$ ), w porównaniu do placebo. W grupach otrzymujących FF i FP odnotowano zwiększenie



odsetka dla 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków odpowiednio o 14,8% (95% CI: 6,9; 22,7,  $p < 0,001$ ) i 17,9% (95% CI: 10,0; 25,7,  $p < 0,001$ ), w porównaniu do placebo.

### *Badanie prowokacji alergenem*

W naprzemiennym czterogrupowym badaniu kontrolowanym placebo z podaniem wielokrotnym (HZA113126) oceniane było ochronne działanie na oskrzela flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy we wczesnej i późnej fazie reakcji astmatycznej na wziewny alergen u pacjentów z łagodną astmą. Pacjenci byli przydzieleni losowo do grup otrzymujących odpowiednio flutykazonu furoinian (FF) z wilanterolem (VI) w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, FF w dawce 92 mikrogramy, wilanterolu w dawce 22 mikrogramy lub placebo raz na dobę przez 21 dni, a następnie narażeni na prowokację alergenem po 1 godzinie od podania ostatniej dawki. Stosowanymi alergenami były roztocza kurzu domowego, sierść kota lub pyłek brzozy; wybór został oparty na indywidualnych badaniach przesiewowych. Serie pomiarów FEV<sub>1</sub> porównano z wartościami przed narażeniem na alergen uzyskanymi po inhalacji soli fizjologicznej (wartość początkowa). Podsumowując, największe oddziaływanie we wczesnej reakcji astmatycznej obserwowano w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu z grupą otrzymującą tylko flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy lub grupą otrzymującą tylko wilanterol w dawce 22 mikrogramy. Zarówno podawanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, jak i samego flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy praktycznie powodowało zniesienie późnej reakcji astmatycznej w porównaniu z podawaniem samego wilanterolu. Flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy zapewniał znacznie większą ochronę przed nadreaktywnością oskrzeli wywołaną alergenem w porównaniu z monoterapiami flutykazonu furoinianem i wilanterolem, w prowokacji metacholiną w badaniu w dniu 22.

### *Przewlekła obturacyjna choroba płuc*

Program badań klinicznych POChP obejmował jedno 12-tygodniowe badanie (HZA113107), dwa 6-miesięczne badania (HZA112206, HZA112207) oraz dwa roczne randomizowane badania kontrolowane (HZA102970, HZA102871) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem POChP. W badaniach tych oceniano czynność płuc, nasilenie duszności i występowanie zaostrzeń stopnia umiarkowanego i ciężkiego.

### *Badania 6-miesięczne*

HZA112206 i HZA112207 były 24-tygodniowymi, randomizowanymi badaniami z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, z zastosowaniem równoległych grup, porównującymi działanie skojarzenia wilanterolu i flutykazonu furoinianu, każdego z nich osobno i placebo. W badaniu HZA112206 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 46 mikrogramów + 22 mikrogramy [n = 206] i flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy [n = 206] w porównaniu z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy [n = 206], wilanterolem w dawce 22 mikrogramy [n = 205] i placebo (n = 207), wszystkie podawane raz na dobę. W badaniu HZA112207 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy [n = 204] i flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy [n = 205] w porównaniu z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy [n = 204], flutykazonu furoinianem w dawce 184 mikrogramy [n = 203] i wilanterolem w dawce 22 mikrogramy [n = 203] oraz placebo [n = 205], wszystkie podawane raz na dobę.

Kryterium włączenia u wszystkich pacjentów były: historia palenia co najmniej 10 paczkolet w wywiadzie; stosunek FEV<sub>1</sub>/FVC po podaniu salbutamolu mniejszy lub równy 0,70; FEV<sub>1</sub> po podaniu salbutamolu mniejsza lub równa 70% wartości należnej i  $\geq 2$  stopień duszności (skala 0-4) w zmodyfikowanej skali nasilenia duszności (ang. Modified Medical Research Council, mMRC) w badaniach przesiewowych. W badaniach przesiewowych średnie FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiły odpowiednio 42,6% i 43,6% wartości należnej, a średnie odwracalności wynosiły odpowiednio 15,9% i 12,0%, w badaniu HZA112206 i HZA112207. Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach były średnie ważone oznaczeń FEV<sub>1</sub> od zera do 4 godzin od podania leku w dniu 168. oraz

różnica wartości FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) oznaczanych w dniu 169., w odniesieniu do wartości początkowych badania przed podaniem pierwszej dawki.

W zintegrowanej analizie obu badań wykazano, że flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy powodował znaczącą klinicznie poprawę czynności płuc. W dniu 169. flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i wilanterol powodowały zwiększenie skorygowanej średniej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) odpowiednio o 129 mL (95% CI: 91; 167 mL, p <0,001) i 83 mL (95% CI: 46; 121 mL, p <0,001), w porównaniu do placebo. W grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy zwiększenie FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) było większe o 46 mL w porównaniu do uzyskanego w grupie wilanterolu (95% CI: 8, 83 mL, p = 0,017). W dniu 168. wzrost skorygowanej średniej, średniej ważonej FEV<sub>1</sub> w grupach otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i wilanterol w okresie 0-4 godzin wynosił odpowiednio 193 mL (95% CI: 156; 230 mL, p <0,001) i 145 mL (95% CI: 108; 181 mL, p <0,001), w porównaniu do placebo. Podawanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy zwiększało wartości skorygowanej średniej, średniej ważonej FEV<sub>1</sub> w okresie 0-4 godzin o 148 mL w porównaniu do podawanego samego flutykazonu furoinianu (95% CI: 112; 184 mL, p <0,001).

### *Badania 12-miesięczne*

HZC102970 i HZC102871 były 52-tygodniowymi, randomizowanymi badaniami z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem równoległych grup, porównującymi wpływ flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 46 mikrogramów + 22 mikrogramy z wilanterolem w dawce 22 mikrogramy, wszystkie podawane raz dobowo, na roczną częstość zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich u pacjentów z POChP z paleniem tytoniu, co najmniej 10 paczkolet w wywiadzie i stosunku FEV<sub>1</sub>/FVC po podaniu salbutamolu mniejszym lub równym 0,70; FEV<sub>1</sub> po podaniu salbutamolu mniejszą lub równą 70% wartości należnej i udokumentowaną historią co najmniej 1 zaostrzenia POChP, wymagającego zastosowania antybiotyku i (lub) doustnych kortykosteroidów lub hospitalizacji w okresie 12 miesięcy przed 1. wizytą. Pierwszorzędnym punktem końcowym była roczna częstość występowania zaostrzeń o stopniu umiarkowanym i ciężkim. Zaostrzenia umiarkowane do ciężkich zostały zdefiniowane jako objawy zaostrzenia wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i (lub) antybiotyków lub hospitalizacji. W obu badaniach występował 4-tygodniowy okres wstępny, podczas którego wszyscy uczestnicy otrzymywali otwarcie oznakowany etykietą salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę w celu standaryzacji farmakoterapii POChP i stabilizacji choroby przed przydzieleniem losowym do zaślepionego badania trwającego 52 tygodnie. Przed okresem wstępnym, pacjenci przegrali przyjmowanie leków wcześniej stosowanych w POChP z wyjątkiem krótko działających leków rozszerzających oskrzela. W całym okresie badania stosowanie innych wziewnych długo działających leków rozszerzających oskrzela (agonistów receptora beta<sub>2</sub> i antagonistów receptora cholinergicznego), produktów będących skojarzeniem ipratropium z salbutamolem, doustnych beta<sub>2</sub>-agonistów i preparatów teofiliny było zabronione. Stosowanie doustnych kortykosteroidów i antybiotyków było dozwolone w doraźnym leczeniu zaostrzeń POChP z zachowaniem specyficznych wytycznych dotyczących stosowania. W okresie badania pacjenci stosowali salbutamol w razie potrzeby.

Wyniki obu badań wykazały, że leczenie flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy raz na dobę zmniejsza roczną częstość występowania umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z wilanterolem (tabela 2).

**Tabela 2: Analiza częstości zaostrzeń po 12 miesiącach leczenia**

Punkt końcowy	HZC102970		HZC102871		HZC102970 i HZC102871 połączone	
	Wilanterol (n=409)	Flutykazonu furoinian z wilanterolem 92 + 22 (n=403)	Wilanterol (n=409)	Flutykazonu furoinian z wilanterolem 92 + 22 (n=403)	Wilanterol (n=818)	Flutykazonu furoinian z wilanterolem 92 + 22 (n=806)
<b>Zaostrzenia umiarkowane i ciężkie</b>						
Skorygowana średnia częstości rocznej	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Częstość w porównaniu z wilanterolem 95% CI Wartość p % zmniejszenia 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)
Bezwzględna różnica w liczbie wystąpień w ciągu roku w porównaniu z wilanterolem 95% CI		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Czas do pierwszego zaostrzenia: Ryzyko względne (95% CI) % zmniejszenia ryzyka		0,80 (0,66; 0,99) 20		0,72 (0,59; 0,89) 28		0,76 (0,66; 0,88) 24
Wartość p		0,036		0,002		p<0,001

W zintegrowanej analizie badań HZC102970 i HZC102871 w 52. tygodniu, zaobserwowano poprawę podczas stosowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu z wilanterolem w dawce 22 mikrogramy, w skorygowanej średniej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) (42 mL, 95% CI: 19; 64 mL, p <0,001). 24-godzinne działanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem rozszerzające oskrzela utrzymywało się od pierwszej dawki przez cały okres trwającego rok leczenia i nie stwierdzano oznak utraty skuteczności (brak tachyfilaksji).

W sumie w dwóch badaniach łącznie u 2009 (62%) pacjentów stwierdzono w badaniach przesiewowych choroby układu krążenia w wywiadzie lub czynniki ryzyka ich występowania. Częstość występowania w wywiadzie chorób układu krążenia lub czynników ryzyka ich występowania była podobna we wszystkich grupach pacjentów, u których najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze (46%), a w następnej kolejności hipercholesterolemia (29%) i cukrzyca (12%). W tej podgrupie obserwowano podobne zmniejszenie częstości zaostrzeń stopnia umiarkowanego i ciężkiego, w porównaniu do całej populacji. U pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie lub czynnikami ryzyka, stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawkach odpowiednio 92 i 22 mikrogramy powodowało znaczne zmniejszenie częstości występowania w ciągu roku umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z wilanterolem (skorygowana średnia roczna częstość wynosiła odpowiednio 0,83 i 1,18, tj. zmniejszenie o 30% (95% CI 16; 42%, p <0,001). Poprawa była również obserwowana w tej podgrupie w 52. tygodniu zestawiając flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawkach odpowiednio 92 i 22 mikrogramy w porównaniu z

wilanterolem 22 mikrogramy w skorygowanej średniej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) (44 mL 95% CI: 15, 73 mL, (p = 0,003)).

#### *Badania porównawcze ze skojarzeniem salmeterolu z flutykazonu propionianem*

W 12-tygodniowym badaniu (HZA113107) u pacjentów z POChP wykazano poprawę czynności płuc w porównaniu do wartości początkowej zarówno w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy raz na dobę rano, jak i w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem w dawce 50 mikrogramów + 500 mikrogramów dwa razy na dobę. Skorygowana średnia poprawy w wyniku leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi jako średnia ważona FEV<sub>1</sub> w okresie 0-24 godzin wyniosła 130 mL (flutykazonu furoinianu z wilanterolem) i 108 (salmeterol z FP) wykazując ogólną poprawę czynności płuc w ciągu 24 godzin dla obu sposobów leczenia. Skorygowana średnia różnicy leczenia o 22 mL (95% CI: -18; 63 mL) między grupami nie była istotna statystycznie (p = 0,282). Skorygowana średnia zmiany od wartości początkowej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) w dniu 85 wynosiła 111 mL w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem i 88 mL w grupie otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem; różnica 23 mL (95% CI: -20, 66) pomiędzy leczonymi grupami nie była klinicznie znacząca lub istotna statystycznie (p=0,294). Nie prowadzono porównawczych badań ze skojarzeniem FP z salmeterolem ani innymi powszechnie stosowanymi lekami rozszerzającymi oskrzela w celu odpowiedniego porównania działania w zaostrzeniach POChP.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Relvar Ellipta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Relvar Ellipta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w astmie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność flutykazonu furoinianu i wilanterolu po podaniu wziewnym jako flutykazonu furoinian w skojarzeniu z wilanterolem wynosiła średnio, odpowiednio 15,2% i 27,3%. Biodostępność po podaniu doustnym zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu była mała, średnio odpowiednio 1,26% i <2%. Biorąc pod uwagę tę małą biodostępność po podaniu doustnym, ogólnoustrojowa ekspozycja na flutykazonu furoinian oraz wilanterol po wziewnym podaniu jest przede wszystkim zależna od wchłaniania wziewnej części dawki dostarczonej do płuc.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek ze średnią objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącą odpowiednio 661 L i 165 L. Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol mają małe powinowactwo do krwinek czerwonych. *In vitro* wiązanie flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu z białkami osocza ludzkiego było duże, średnio odpowiednio >99,6% i 93,9%. *In vitro* nie stwierdzono zmniejszenia stopnia wiązania z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek lub wątroby.

Flutykazonu furoinian i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp), jednak jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie flutykazonu furoinianu i wilanterolu z inhibitorami P-gp wpływało na ogólnoustrojowe narażenie na flutykazonu furoinianu lub wilanterol, ponieważ są to cząsteczki dobrze wchłaniane.

## Biotransformacja

Z danych z badań *in vitro* wynika, że metabolizm zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu u ludzi zachodzi głównie z udziałem CYP3A4.

Flutykazonu furoinian jest metabolizowany głównie poprzez hydrolizę grupy S-fluorometylokarbamiolowej do metabolitów o znacznie zmniejszonej aktywności kortykosteroidowej. Wilanterol jest metabolizowany głównie przez O-dealkilację do szeregu metabolitów ze znacznie zmniejszoną aktywnością agonistyczną w stosunku do receptorów  $\beta_1$  i  $\beta_2$ .

## Wydalenie

Po podaniu doustnym flutykazonu furoinian jest u ludzi usuwany głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalany prawie wyłącznie z kałem, poniżej <1% z odzyskanej znakowanej radioaktywnie dawki wydalane jest z moczem.

Po podaniu doustnym wilanterol był wydalany u ludzi głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalany z moczem i kałem, odpowiednio około 70% i 30% podanej doustnie dawki znakowanej radioaktywnie. Po jednorazowym podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem okres półtrwania wilanterolu w fazie eliminacji wynosi średnio 2,5 godziny. Efektywny okres półtrwania kumulowanego wilanterolu, jaki został ustalony po podawaniu wziewnym wielokrotnych dawek wilanterolu 25 mikrogramów, wynosi 16,0 godzin u osób z astmą i 21,3 godziny u osób z POChP.

## Dzieci i młodzież

U młodzieży (w wieku 12 lat lub starszych) nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

Nie badano farmakokinetyki flutykazonu furoinianu z wilanterolem u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Wpływ wieku na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu i wilanterolu określono w badaniach III fazy w POChP i astmie. Brak dowodów wpływu wieku (12-84) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu u pacjentów z astmą.

Nie było dowodów wpływu wieku na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu u pacjentów z POChP, natomiast nastąpiło zwiększenie (37%) AUC<sub>(0-24)</sub> wilanterolu w obserwowanym przedziale wiekowym od 41 do 84 lat. U osób w podeszłym wieku (w wieku 84 lat) o niskiej masie ciała (35 kg) przewidywane AUC<sub>(0-24)</sub> wilanterolu jest większe o 35% od oczekiwanego w populacji pacjentów z POChP w wieku 60 lat i masie ciała 70 kg, podczas gdy C<sub>max</sub> nie uległo zmianie. Znaczenie kliniczne tych różnic jest mało prawdopodobne.

U pacjentów z astmą i u pacjentów z POChP nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

### *Zaburzenia czynności nerek*

W farmakologicznym badaniu klinicznym flutykazonu furoinianu z wilanterolem wykazano, że ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) nie powodowała znaczącego zwiększenia narażenia na flutykazonu furoinian lub wilanterol lub wystąpienia bardziej widocznych ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów lub agonistów receptora  $\beta_2$  w porównaniu z osobami zdrowymi.

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Wpływ hemodializ nie był badany.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu wielokrotnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nastąpiło zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian (do trzech razy, mierzone przez  $AUC_{(0-24)}$ ) u osób z niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Child-Pugh; flutykazonu furoinian + wilanterol w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy) wiązało się ze zmniejszeniem średnio o 34% stężenia kortyzolu w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Dawka znormalizowana ekspozycji ogólnoustrojowej flutykazonu furoinianu była podobna u osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh).

Po wielokrotnym podawaniu flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nie nastąpiło znaczące zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na wilanterol ( $C_{max}$  i  $AUC$ ) u osób z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh).

Nie było żadnego istotnego klinicznie wpływu skojarzenia flutykazonu furoinianu z wilanterolem na ogólnoustrojowe działanie beta-adrenergiczne (częstość akcji serca lub stężenie potasu w surowicy) u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (wilanterol, 22 mikrogramy) lub z ciężką niewydolnością wątroby (wilanterol, 12,5 mikrograma) w porównaniu z osobami zdrowymi.

### *Inne szczególne populacje pacjentów*

U pacjentów z astmą, oszacowane wartości  $AUC_{(0-24)}$  flutykazonu furoinianu u pacjentów z Azji Wschodniej, Japonii i Azji Południowo-Wschodniej (12-13% pacjentów) były średnio 33% do 53% większe w porównaniu do innych ras. Jednak nie ma dowodów na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego w tej populacji związanego z większym dobowym wydzielaniem kortyzolu do moczu. Przeciętnie, przewidywane wartości  $C_{max}$  wilanterolu są od 220 do 287% większe, a wartości  $AUC_{(0-24)}$  u pacjentów z Azji są porównywalne do uzyskiwanych u osób z innych grup rasowych. Jednak, nie ma dowodów, że większe  $C_{max}$  wilanterolu powodowało klinicznie istotny wpływ na częstość akcji serca.

U pacjentów z POChP szacunkowe wartości  $AUC_{(0-24)}$  flutykazonu furoinianu u pacjentów z Azji Wschodniej, Japonii i Azji Południowo-Wschodniej (13-14% pacjentów) były średnio 23% do 30% większe w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej. Jednak nie ma dowodów na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego w tej populacji związanego z większym dobowym wydzielaniem kortyzolu do moczu. Nie stwierdzono wpływu rasy na szacunkowe parametry farmakokinetyczne wilanterolu u osób z POChP.

### *Płeć, masa ciała i BMI*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej badań III fazy z udziałem 1213 pacjentów z astmą (712 kobiet) oraz 1225 pacjentów z POChP (392 kobiety) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej z udziałem 856 pacjentów z astmą (500 kobiet) oraz 1091 pacjentów z POChP (340 kobiet) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę wilanterolu.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci, masy ciała lub BMI.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W nieklinicznych badaniach z zastosowaniem flutykazonu furoinianu lub wilanterolu obserwowane działania farmakologiczne i toksykologiczne były charakterystyczne zarówno dla glikokortykosteroidów, jak i agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych. Podawanie flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem nie spowodowało wystąpienia nowych, znaczących działań toksycznych.

### Genotoksyczność i rakotwórczość

### *Flutykazonu furoinian*

Flutykazonu furoinian nie wykazał genotoksyczności w standardowym zestawie badań i nie wykazał działania rakotwórczego, na podstawie AUC, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia myszy i szczurów narażonych na dawki podobne do dawek maksymalnych stosowanych u ludzi.

### *Wilanterolu trifenylooctan*

W badaniach toksyczności genetycznej, wilanterol (jako alfa-fenylocynamonian) i kwas trifenylooctowy nie były genotoksyczne, co wskazuje, że wilanterolu (w postaci trifenylooctanu) nie stanowi genotoksycznego zagrożenia dla ludzi.

Zgodne z wynikami uzyskanymi dla innych agonistów receptora beta<sub>2</sub>, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia, trifenylooctan wilanterolu powodował występowanie działania proliferacyjnego w układzie rozrodczym samic szczura i myszy i w przysadce u szczurów. Nie obserwowano zwiększenia częstości, na podstawie AUC, występowania guzów u szczurów i myszy, narażonych na 2- lub 30-krotnie większe dawki od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi.

### Toksyczny wpływ na rozrodczość

#### *Flutykazonu furoinian*

Działania widoczne po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem u szczurów były podobne do obserwowanych po podaniu samego flutykazonu furoinianu.

Nie wykazano działania teratogenego flutykazonu furoinianu u szczurów i królików, ale opóźniał on rozwój u szczurów i powodował poronienia u królików, w przypadku podawania matkom dawek toksycznych.

Przy narażeniu około 3-krotnie, na podstawie AUC, większym niż po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój u szczurów.

#### *Wilanterolu trifenylooctan*

Nie wykazano działania teratogenego trifenylooctanu wilanterolu u szczurów. W badaniach inhalacyjnych u królików trifenylooctan wilanterolu powodował działania podobne do tych obserwowanych w przypadku innych agonistów receptora beta<sub>2</sub> (rozszerzenie podniebienia, otwarte powieki, łączenie segmentów mostka płodowego i przygięcie / malrotacja kończyn). Po podaniu podskórnym nie wykazano wpływu po 84-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi.

Ani flutykazonu furoinian, ani trifenylooctan wilanterolu nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność lub na rozwój przed i po porodzie u szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę przed użyciem.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Inhalator z jasnoszarą obudową, jasnoniebieską pokrywą ustnika i licznikiem dawek dostarczany jest w zasobniku z laminowanej folii zawierającym środek pochłaniający wilgoć. Opakowanie jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową.

Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej z 14 lub 30 dawkami.

Inhalator ma wiele elementów, które wykonane są z: polipropylenu, polietylenu o wysokiej gęstości, polioksymetylenu, polibutylenu tetraftalanu, styrenu akrylonitryl-butadienowego, poliwęglanu i stali nierdzewnej.

Opakowanie zawiera inhalator z 14 lub 30 dawkami. Opakowanie zbiorcze zawiera 3 inhalatory po 30 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja stosowania, patrz punkt 4.2.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania.

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogram wilanterolu (w postaci trifenylooctanu) Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 200 mikrogramów flutykazonu furoinianu i 25 mikrogramów wilanterolu (w postaci trifenylooctanu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda dawka dostarczana zawiera w przybliżeniu 25 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony  
(Proszek do inhalacji).

Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze z jasnoniebieską osłoną ustnika i licznikiem dawek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Astma

Relvar Ellipta jest wskazany do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku, stosowanego doraźnie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Astma

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej*

Jedna inhalacja Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy raz na dobę.

Pacjenci zwykle odczuwają poprawę czynności płuc w ciągu 15 minut od inhalacji produktu leczniczego Relvar Ellipta. Jednakże pacjentów należy poinformować, że systematyczne, codzienne stosowanie jest

niezbędne do utrzymania kontroli objawów astmy, i że należy kontynuować stosowanie nawet, gdy objawy ustąpiły.

Jeśli objawy wystąpią w okresie pomiędzy dawkami, należy zastosować krótko-działający wziewny beta<sub>2</sub>-mimetyk w celu uzyskania doraźnej poprawy.

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie wziewnego kortykosteroidu w dawce małej do średniej w skojarzeniu z długo działającym beta<sub>2</sub>-mimetykiem, jako początkową należy rozważyć dawkę Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy. Jeśli kontrola astmy u pacjenta jest niewystarczająca podczas stosowania dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, dawkę można zwiększyć do 184 mikrogramów + 22 mikrogramy, co może zapewnić dodatkową poprawę kontroli astmy.

Pacjentów należy poddawać regularnej kontroli lekarskiej, aby dawka flutykazonu furoinianu z wilanterolem, którą otrzymuje pacjent była dawką optymalną. Dawkę można zmienić tylko na zalecenie lekarza. Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów.

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, u których konieczne jest zastosowanie większej dawki wziewnego kortykosteroidu w skojarzeniu z długo działającym beta<sub>2</sub>-mimetykiem, należy rozważyć zastosowanie dawki produktu leczniczego Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Relvar Ellipta to 184 mikrogramy+ 22 mikrogramy raz na dobę.

U pacjentów z astmą należy stosować produkt Relvar Ellipta o mocy zawierającej dawkę flutykazonu furoinianu (FF) dostosowaną do ciężkości ich choroby. Należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów z astmą dawka 100 mikrogramów flutykazonu furoinianu (FF) raz na dobę, w przybliżeniu odpowiada dawce 250 mikrogramów flutykazonu propionianu (FP) dwa razy na dobę, podczas gdy dawka 200 mikrogramów (FF) raz na dobę w przybliżeniu odpowiada dawce 500 mikrogramów (FP) dwa razy na dobę.

#### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat:*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Relvar Ellipta u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu.

Brak dostępnych danych.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Badania dotyczące pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego na flutykazonu furoinian (zarówno C<sub>max</sub> i AUC) (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z kortykosteroidami może być większe.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawka maksymalna to 92 mikrogramy + 22 mikrogramy (patrz punkt 4.4).

#### **Sposób podawania**

Relvar Ellipta przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego.

Należy go stosować codziennie o tej samej porze.

Ostateczną decyzję, czy dawkę należy stosować rano czy wieczorem należy pozostawić lekarzowi.

W razie pominięcia dawki, następną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Jeśli inhalator jest przechowywany w lodówce przed użyciem należy pozostawić go w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę.

Po inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą, bez połykania.

Przed pierwszym użyciem inhalatora, nie ma potrzeby sprawdzania, czy działa poprawnie, ani przygotowywania go do użycia w szczególny sposób. Należy przestrzegać instrukcji „krok po kroku”.

Inhalator Ellipta jest dostarczany w opakowaniu zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Po otwarciu opakowania saszetkę należy wyrzucić.

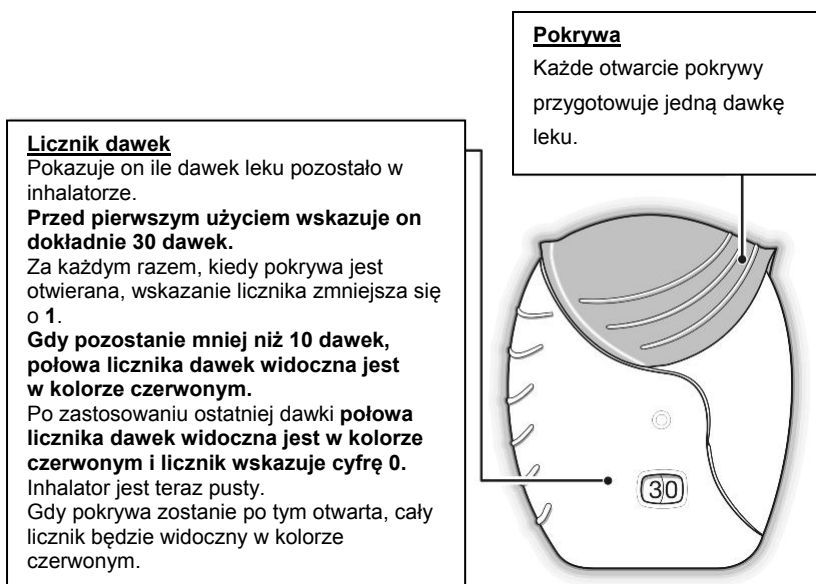
Po wyjęciu inhalatora z opakowania, pokrywa inhalatora, będzie w położeniu "zamkniętym". Nie należy jej otwierać, dopóki pacjent nie jest gotowy do inhalacji dawki produktu leczniczego.

Przedstawiona poniżej szczegółowa instrukcja stosowania inhalatora Ellipta zawierającego 30 dawek ma również zastosowanie do inhalatora Ellipta zawierającego 14 dawek.

## Instrukcja stosowania

### 1. Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania

Gdy pokrywa inhalatora Ellipta jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona. Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji. Nie jest możliwe zastosowanie większej ilości leku lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.



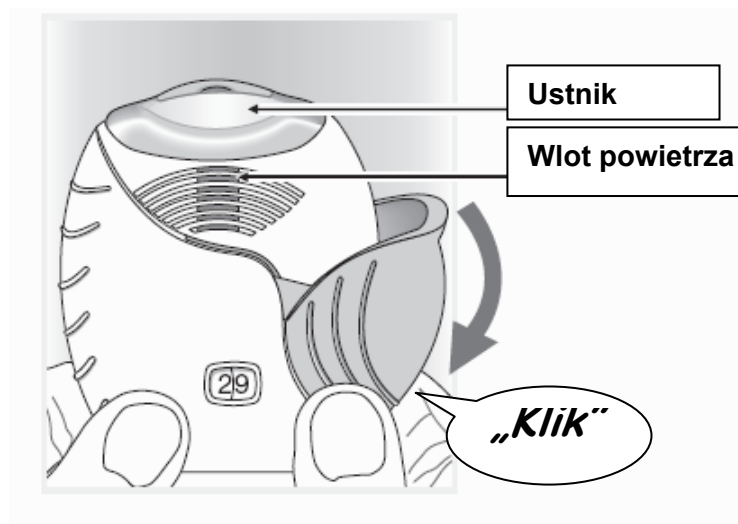
## 2. Jak przygotować dawkę

Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy na przyjęcie dawki. **Nie wstrząsać inhalatorem.**

Należy przesunąć pokrywę w dół, aż do usłyszenia „kliknięcia”.

Lek jest gotowy do inhalacji, co potwierdza wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1.

Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy leku i należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.



## 3. Jak zainhalować lek

Inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech.

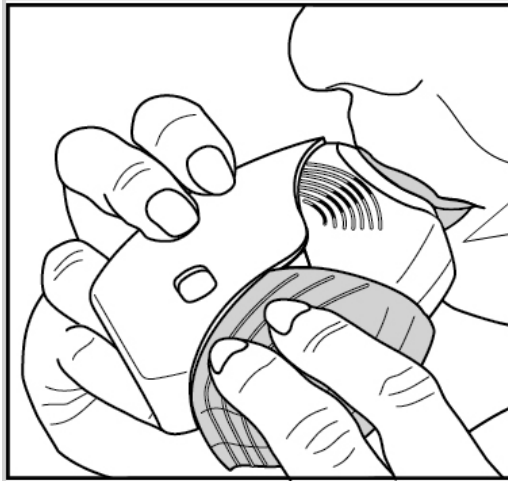
Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.

Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.

Nie blokować palcami wlotu powietrza.

Należy wykonać jeden długi, spokojny i głęboki wdech., Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (na co najmniej 3-4 sekundy)

- wyjąć inhalator z ust
- wykonać spokojny wydech.



Kształt ustnika jest tak wyprofilowany, aby pasował do ust.  
Nie blokować palcami wlotu powietrza.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku, ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

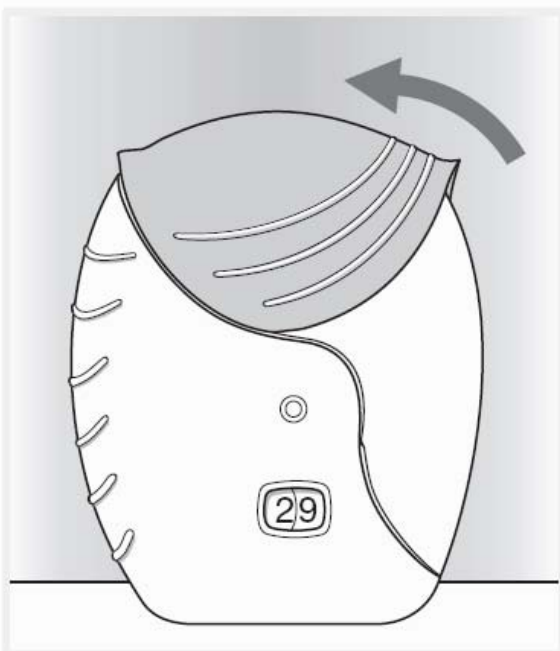
#### 4. Zamykanie inhalatora i płukanie jamy ustnej

Aby oczyścić ustnik, należy użyć **suchej ściereczki** przed zamknięciem pokrywki inhalatora.

Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.

Po użyciu inhalatora należy przepłukać jamę ustną wodą.

Dzięki temu prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak ból jamy ustnej lub gardła, będzie mniejsze.



#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Pogorszenie kontroli choroby

Flutykazonu furoinianu z wilanterolem nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów, świadczy o pogorszeniu kontroli choroby i lekarz powinien zweryfikować leczenie takiego pacjenta.

Nie należy przerywać leczenia flutykazonu furoinianem z wilanterolem w astmie bez nadzoru lekarza, ponieważ po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Podczas leczenia z zastosowaniem flutykazonu furoinianu z wilanterolem mogą wystąpić zaostrzenia i zdarzenia niepożądane związane z astmą. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Relvar Ellipta nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej.

##### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po przyjęciu leku może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nagle nasilającym się świszczącym oddechem. Należy niezwłocznie zastosować krótko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela. Należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Relvar Ellipta, ocenić stan pacjenta i w razie konieczności zastosować inne leczenie.

##### Zaburzenia czynności układu krążenia

Podczas stosowania sympatykomimetycznych produktów leczniczych, w tym produktu Relvar Ellipta mogą występować zaburzenia czynności układu krążenia, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe. Dlatego flutykazonu furoinian z wilanterolem należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, należy stosować dawkę 92 mikrogramy + 22 mikrogramy. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów (patrz punkt 5.2).

##### Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów wziewnych, szczególnie, jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra i dużo rzadziej, szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci).

Flutykazonu furoinian z wilanterolem należy stosować z ostrożnością u pacjentów z gruźlicą płuc lub u pacjentów z przewlekłymi lub nieleczonymi zakażeniami.

##### Hiperglikemia

Odnotowano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie.

## Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc. Zwiększona była również częstość występowania zapaleń płuc wymagających hospitalizacji. W niektórych przypadkach kończyły się one śmiercią (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy zapalenia płuc oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Czynniki ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem dotyczą aktualnych palaczy, pacjentów z zapaleniem płuc w wywiadzie, pacjentów z niskim wskaźnikiem masy ciała BMI <25 kg/m<sup>2</sup> pc. oraz u pacjentów z FEV<sub>1</sub> (natężoną objętością wydechową pierwszosekundową) <50% wartości należącej. Należy brać pod uwagę te czynniki przepisując flutykazonu furoinian z wilanterolem, a jeśli wystąpi zapalenie płuc, należy zweryfikować leczenie. Relvar Ellipta w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z POChP. Nie ma żadnych dodatkowych korzyści zastosowania dawki 184 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu do dawki 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, ponadto potencjalne ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów jest zwiększone (patrz punkt 4.8).

Przypadki zapalenia płuc u pacjentów z astmą występowały często podczas stosowania większych dawek. Liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z astmą przyjmujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy była większa, w porównaniu do tych otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy lub placebo (patrz punkt 4.8). Nie zidentyfikowano czynników ryzyka.

## Substancje pomocnicze

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ze względu na małe stężenia leków w osoczu po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawkach leczniczych, wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków uważane jest za mało prawdopodobne.

### Interakcje z lekami beta-adrenolitycznymi

Leki beta<sub>2</sub>-adrenolityczne mogą osłabiać lub blokować działanie agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych. Należy unikać stosowania zarówno leków niewybiórczo, jak i wybiórczo blokujących receptory beta<sub>2</sub>-adrenergiczne, chyba że istnieją ważne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie.

### Interakcje z inhibitorami CYP3A4

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są szybko eliminowane w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia zależnego od enzymu CYP3A4 w wątrobie.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, rytonawir), ponieważ może to spowodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazonu furoinian i wilanterol, i należy unikać ich jednoczesnego stosowania. W badaniu interakcji z inhibitorami CYP3A4 z zastosowaniem dawek wielokrotnych, zdrowym ochotnikom podawano flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem (400 mg). Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC<sub>(0-24)</sub> i C<sub>max</sub> flutykazonu furoinianu odpowiednio o 36% i 33%. Zwiększenie ekspozycji na flutykazonu furoinian związane było ze zmniejszeniem średniej ważonej stężenia kortyzolu w surowicy o 27% w przedziale czasowym 0-24 godzin. Jednoczesne stosowanie zwiększało średnie AUC<sub>(0-t)</sub> i C<sub>max</sub> wilanterolu odpowiednio o 65% i 22%. Zwiększenie ekspozycji na wilanterol nie było związane ze zwiększeniem



ogólnoustrojowego wpływu beta<sub>2</sub>-mimetyku na częstość akcji serca, stężenie potasu we krwi lub odstęp QTcF.

#### Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P

Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie wilanterolu z werapamilem, który jest silnym inhibitorem P-gp i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 u osób zdrowych w klinicznym badaniu farmakologicznym nie wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetykę wilanterolu. Nie przeprowadzono klinicznych badań farmakologicznych ze specyficznym inhibitorem glikoproteiny P i flutykazonu furoinianem.

#### Produkty lecznicze sympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie innych leków sympatykomimetycznych (pojedynczo lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane flutykazonu furoinianu z wilanterolem. Produktu leczniczego Relvar Ellipta nie należy stosować w skojarzeniu z innymi długo działającymi agonistami receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego lub produktami leczniczymi zawierającymi długo działającego agonistę receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość przy ekspozycjach, które nie są istotne klinicznie (patrz punkt 5.3). Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu u kobiet w ciąży.

Stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Istnieją niewystarczające dane dotyczące przenikania flutykazonu furoinianu lub trifenylooctanu wilanterolu i (lub) ich metabolitów do mleka kobiecego. Jednak w mleku kobiecym wykrywane są inne kortykosteroidy i agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu flutykazonu furoinianu z trifenylooctanem wilanterolu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Flutykazonu furoinian ani wilanterol nie wpływają lub wywierają nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z flutykazonu furoinianem i wilanterolem wykorzystano dane pochodzące z dużych badań klinicznych dotyczących astmy i POChP. Do badań klinicznych dotyczących astmy, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych, włączono w sumie 7034 pacjentów. Do badań klinicznych dotyczących POChP, na podstawie których dokonano zintegrowanej oceny działań niepożądanych włączono w sumie 6237 pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi flutykazonu furoinianu i wilanterolu były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Z wyjątkiem zapalenia płuc i złamań, profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z astmą i POChP. W trakcie badań klinicznych, zapalenie płuc i złamania były zwykle częściej obserwowane u pacjentów z POChP.

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc * Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie oskrzeli Grypa Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia serca	Skurcze dodatkowe	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie nosogardzieli Ból jamy ustnej i gardła Zapalenie zatok Zapalenie gardła Zapalenie błony śluzowej nosa Kaszel Bezgłos	Bardzo często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Ból pleców Złamania kości**	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często

\*,\*\* Patrz poniżej ‘Opis wybranych działań niepożądanych’

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zapalenie płuc

W zintegrowanej analizie dwóch badań o tej samej konstrukcji, trwających jeden rok każde, z udziałem pacjentów z POChP, u których wystąpiło zaostrenie w poprzednim roku (n = 3255), liczba przypadków wystąpienia zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 97,9 w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem (FF/VI) w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy; 85,7 w grupie pacjentów otrzymujących FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 42,3 w grupie pacjentów otrzymujących wilanterol (VI) w dawce 22 mikrogramy. W przypadku ciężkiego zapalenia płuc analogiczna liczba zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła odpowiednio 33,6, 35,5 i 7,6, podczas gdy w przypadku poważnego zapalenia płuc liczba odpowiadających zdarzeń na 1000 pacjentolat wynosiła 35,1 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, 42,9 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 12,1 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy. I na koniec, skorygowana o wartości ekspozycji, częstość występowania przypadków śmiertelnego zapalenia płuc wynosiła 8,8 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, w porównaniu z 1,5 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 0 w grupie otrzymującej VI w dawce 22 mikrogramy.

W zintegrowanej analizie 11 badań dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość występowania zapalenia płuc na 1000 pacjentolat wynosiła 18,4 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu do 9,6 w grupie otrzymującej FF/VI w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i 8,0 w grupie placebo.

#### Złamania

W dwóch 12 miesięcznych badaniach o tej samej konstrukcji w sumie u 3255 pacjentów z POChP częstość złamań kości była ogólnie mała we wszystkich grupach, z większą częstością we wszystkich grupach otrzymujących Relvar Ellipta (2%) w porównaniu z grupą otrzymującą wilanterol w dawce 22 mikrogramy (<1 %). Choć złamań w grupach otrzymujących Relvar Ellipta było więcej w porównaniu do grupy otrzymującej wilanterol w dawce 22 mikrogramy, złamania zwykle związane ze stosowaniem kortykosteroidów (np. kompresja rdzenia kręgowego / złamania kręgów piersiowych, złamania kości biodrowej i panewki stawu biodrowego) występowały u mniej niż 1% pacjentów z grup leczonych produktem Relvar Ellipta i wilanterolem.

W zintegrowanej analizie 11 badań klinicznych dotyczących astmy (7034 pacjentów), częstość złamań wynosiła <1%, i zwykle związane były one z urazem.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Przedmiotowe i podmiotowe objawy

Przedawkowanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem może wywoływać objawy związane z działaniem poszczególnych składników, w tym obserwowane w przypadku przedawkowania innych agonistów receptora beta<sub>2</sub> i zgodne ze znanymi działaniami grupy wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.4).

#### Leczenie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem. W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

Zastosowanie kardioselektywnych beta-adrenolityków należy rozważyć jedynie w przypadku ciężkich skutków przedawkowania wilanterolu, które są istotne klinicznie i nie reagują na leczenie podtrzymujące. Kardioselektywne beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodnie z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, Leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03AK10

#### Mechanizm działania

Flutykazonu furoinian i wilanterol należą do dwóch grup leków (syntetyczny kortykosteroid i selektywny, długo działający agonista receptora beta<sub>2</sub>).

#### Działania farmakodynamiczne

##### Flutykazonu furoinian

Flutykazonu furoinian jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Dokładny mechanizm działania flutykazonu furoinianu na objawy astmy i POChP nie jest znany. Wykazano, że kortykosteroidy mają szeroki zakres działań na wiele rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, limfocyty) i mediatorów (np. cytokin i chemokin biorących udział w reakcji zapalnej).

##### Wilanterolu trifenylooctan

Wilanterolu trifenylooctan jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora beta<sub>2</sub> (LABA). Farmakologiczne działania agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, w tym trifenylooctanu wilanterolu, przynajmniej w części wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyno -3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.

Między kortykosteroidami i LABA występują oddziaływania na poziomie molekularnym, w wyniku których steroidy aktywują gen receptora beta<sub>2</sub>, zwiększając wrażliwość i liczbę receptorów, a LABA wstępnie aktywują receptor glikokortykosteroidowy dla dalszej aktywacji w obecności steroidu, i nasilają translokację do jądra komórki. Te synergiczne interakcje znajdują odzwierciedlenie w zwiększonym działaniu przeciwzapalnym, co wykazano *in vitro* i *in vivo* dla różnych komórek zapalnych związanych z patofizjologią zarówno astmy, jak i POChP. Badania biopsyjne dróg oddechowych z zastosowaniem flutykazonu furoinianu i wilanterolu również wykazały synergię między kortykosteroidami i LABA po zastosowaniu leczniczych dawek leków u pacjentów z POChP.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Astma

W trzech podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach III fazy (HZA106827, HZA106829 i HZA106837) o różnym czasie trwania, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. U wszystkich pacjentów stosowano ICS (wziewny kortykosteroid) z lub bez LABA przez co najmniej 12 tygodni przed 1. wizytą. W badaniu HZA106837 u wszystkich pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zaostrzenie wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów w roku poprzedzającym 1. wizytę. Podczas 12-tygodniowego badania HZA106827, oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 201] i FF w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 205]) w porównaniu z placebo raz na dobę [n = 203]. Podczas 24-tygodniowego badania HZA106829 oceniano skuteczność flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 197] i FF w dawce 184 mikrogramy podawanego raz na dobę [n = 194]), w porównaniu do FP w dawce 500 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [n = 195].

W badaniach HZA106827 i HZA106829 skojarzonymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były zmiana FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) na koniec okresu leczenia względem wartości początkowej przy 1. wizycie w poradni (przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela i podaniem dawki) u wszystkich badanych i średnia ważona serii FEV<sub>1</sub> w ciągu 0-24 godzin obliczana po podaniu dawki w podgrupie osób na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków podczas leczenia była drugorzędowym punktem końcowym. Wyniki uzyskane w tych badaniach dla pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych są opisane w tabeli 1.

**Tabela 1 - Wyniki pierwszorzędowych i kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych w badaniach HZA106827 i HZA106829**

<b>Numer badania.</b>	<b>HZA106829</b>		<b>HZA106827</b>	
Dawka lecznicza FF/VI*(mikrogramy)	FF/VI 184 + 22 raz na dobę vs FF 184 raz na dobę	FF/VI 184 + 22 raz na dobę vs FP 500 dwa razy na dobę	FF/VI 92 + 22 raz na dobę vs FF 92 raz na dobę	FF/VI 92 + 22 raz na dobę vs placebo raz na dobę
<b>Zmiana FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) od wartości początkowej do ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF)</b>				
Różnice w leczeniu wartość p (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>Średnia ważona serii FEV<sub>1</sub> w ciągu 0-24 godzin po podaniu dawki</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bezobjawowych</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana szczytowego porannego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (AM PEF)</b>				
Efekt leczenia wartość p (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>Zmiana szczytowego wieczornego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (PM PEF)</b>				
Efekt leczenia wartość p (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 = flutykazonu furoinian/wilanterol

Czas trwania leczenia w badaniu HZA106837 był zmienny (od minimum 24 tygodni do maksymalnie 76 tygodni, z czego większość pacjentów leczono przez co najmniej 52 tygodnie). W badaniu HZA106837 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy [n = 1009] lub FF w dawce 92 mikrogramy [n = 1010], oba podawane raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania HZA106837 był czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy. Ciężkie zaostrzenie astmy było definiowane jako zaostrzenie astmy, wymagające stosowania kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo przez co najmniej 3 dni lub hospitalizacji, lub konieczność wizyty w oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Skorygowaną średnią zmianę od wartości początkowej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) oceniano również jako drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniu HZA106837 ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy zmniejszyło się o 20% w porównaniu z FF w dawce 92 mikrogramy w monoterapii (współczynnik ryzyka 0,795, p = 0,036 95% CI 0,642; 0,985). Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy u jednego pacjenta na rok wynosiła 0,19 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 5 lat)

i 0,14 w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy+ 22 mikrogramy (w przybliżeniu 1 zaostrzenie na każde 7 lat). Stosunek częstości zaostrzeń w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy i w grupie pacjentów otrzymujących flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy wynosił 0,755 (95% CI 0,603; 0,945). Stanowi to 25% zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych flutykazonu furoinianem z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu do tych leczonych flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy ( $p = 0,014$ ). 24-godzinne działanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem rozszerzające oskrzela utrzymywało się przez cały, roczny okres leczenia bez oznak utraty skuteczności (brak tachyfilaksji). U pacjentów stosujących flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy w sposób stały uzyskiwano poprawę od 83 mL do 95 mL FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) w tygodniach 12., 36. i 52. i punkcie końcowym w porównaniu z flutykazonu furoinianem w dawce 92 mikrogramy ( $p < 0,001$  95% CI: 52, 126 mL w punkcie końcowym). Czterdzieści cztery procent pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy było dobrze kontrolowanych (ACQ7  $\leq 0,75$ ) na koniec leczenia w porównaniu z 36% pacjentów w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy ( $p < 0,001$  95% CI 1,23 i 1,82).

#### *Badania porównawcze ze skojarzeniem salmeterolu z flutykazonu propionianem*

W 24-tygodniowym badaniu (HZA113091) u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą zarówno w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy raz na dobę wieczorem, jak i salmeterol z flutykazonu propionianem podawany w dawce 50 mikrogramów + 250 mikrogramów dwa razy na dobę wykazano poprawę czynności płuc w porównaniu do początku badania. Skorygowane średnie zmian od wartości początkowej FEV<sub>1</sub> jako średnie ważone wartości FEV<sub>1</sub> w okresie 0-24 godzin wynoszące 341 mL (flutykazonu furoinian z wilanterolem) i 377 mL (salmeterol z flutykazonu propionianem) wykazały ogólną poprawę czynności płuc w ciągu 24 godzin dla obu rodzajów leczenia. Skorygowana średnia różnica wyników leczenia wynosząca 37 mL między grupami nie była istotna statystycznie ( $p = 0,162$ ). Różnica w skorygowanej średniej wynosząca 19 mL (95% CI: -0,073, 0,034) pomiędzy średnimi wartościami LS zmiany od wartości początkowej FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) uzyskanymi u osób z grupy otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem, (281 mL) i u osób z grupy otrzymującej salmeterol z flutykazonu propionianem (300 mL), nie była statystycznie istotna ( $p = 0,485$ ).

Nie prowadzono badań porównawczych, z zastosowaniem skojarzenia flutykazonu propionianu z salmeterolem ani z innymi skojarzeniami ICS z LABA, mających na celu odpowiednie porównanie działania w zaostrzeniach astmy.

#### *Flutykazonu furoinian stosowany w monoterapii*

W 24 tygodniowym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (FFA112059), oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy podawanego raz na dobę [ $n = 114$ ] oraz flutykazonu propionianu w dawce 250 mikrogramów podawanego dwa razy na dobę [ $n = 114$ ] w porównaniu do placebo [ $n = 115$ ] u pacjentów dorosłych i młodzieży z przewlekłą astmą. Wszyscy pacjenci przez co najmniej 4 tygodnie przed 1. wizytą (wizyta decydująca o włączeniu do badania) musieli przyjmować wziewny kortykosteroid (ICS) w stałej dawce i niedozwolone było przyjmowanie długo działających agonistów receptora beta (LABA) w ciągu 4 tygodni od 1. wizyty. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana od wartości początkowej w czasie wizyty w poradni (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela i początkowej dawki) FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) do wartości obserwowanych na koniec okresu leczenia. Zmiana w stosunku do wartości początkowej odsetka 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków w ciągu 24-tygodniowego okresu leczenia była drugorzędowym punktem końcowym. W 24. tygodniu badania w grupach otrzymujących flutykazonu furoinian (FF) i flutykazonu propionian (FP) wartość FEV<sub>1</sub> (ang. trough FEV<sub>1</sub>) zwiększyła się odpowiednio o 146 mL (95% CI: 36; 257 mL,  $p = 0,009$ ) i 145 mL (95% CI: 33; 257 mL,  $p = 0,011$ ), w porównaniu do placebo. W grupach otrzymujących FF i FP odnotowano zwiększenie odsetka dla 24-godzinnych okresów bez konieczności doraźnego podawania leków odpowiednio o 14,8% (95% CI: 6,9; 22,7,  $p < 0,001$ ) i 17,9% (95% CI: 10,0; 25,7,  $p < 0,001$ ), w porównaniu do placebo.

## *Badanie prowokacji alergenem*

W naprzemiennym czterogrupowym badaniu kontrolowanym placebo z podaniem wielokrotnym (HZA113126) oceniane było ochronne działanie na oskrzela flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy we wczesnej i późnej fazie reakcji astmatycznej na wziewny alergen u pacjentów z łagodną astmą. Pacjenci byli przydzieleni losowo do grup otrzymujących odpowiednio flutykazonu furoinian (FF) z wilanterolem (VI) w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, FF w dawce 92 mikrogramy, wilanterolu w dawce 22 mikrogramy lub placebo raz na dobę przez 21 dni, a następnie narażeni na prowokację alergenem po 1 godzinie od podania ostatniej dawki. Stosowanymi alergenami były roztocza kurzu domowego, sierść kota lub pyłek brzozy; wybór został oparty na indywidualnych badaniach przesiewowych. Serie pomiarów FEV<sub>1</sub> porównano z wartościami przed narażeniem na alergen uzyskanymi po inhalacji soli fizjologicznej (wartość początkowa). Podsumowując, największe oddziaływanie we wczesnej reakcji astmatycznej obserwowano w grupie otrzymującej flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy w porównaniu z grupą otrzymującą tylko flutykazonu furoinian w dawce 92 mikrogramy lub grupą otrzymującą tylko wilanterol w dawce 22 mikrogramy. Zarówno podawanie flutykazonu furoinianu z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, jak i samego flutykazonu furoinianu w dawce 92 mikrogramy praktycznie powodowało zniesienie późnej reakcji astmatycznej w porównaniu z podawaniem samego wilanterolu. Flutykazonu furoinian z wilanterolem w dawce 92 mikrogramy + 22 mikrogramy zapewniał znacznie większą ochronę przed nadreaktywnością oskrzeli wywołaną alergenem w porównaniu z monoterapiami flutykazonu furoinianem i wilanterolem, w prowokacji metacholiną w badaniu w dniu 22.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Relvar Ellipta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w astmie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność flutykazonu furoinianu i wilanterolu po podaniu wziewnym jako flutykazonu furoinian w skojarzeniu z wilanterolem wynosiła średnio, odpowiednio 15,2% i 27,3%. Biodostępność po podaniu doustnym zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu była mała, średnio odpowiednio 1,26% i <2%. Biorąc pod uwagę tę małą biodostępność po podaniu doustnym, ogólnoustrojowa ekspozycja na flutykazonu furoinian oraz wilanterol po wziewnym podaniu jest przede wszystkim zależna od wchłaniania wziewnej części dawki dostarczanej do płuc.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek ze średnią objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącą odpowiednio 661 L i 165 L. Zarówno flutykazonu furoinian, jak i wilanterol mają małe powinowactwo do krwinek czerwonych. *In vitro* wiązanie flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu z białkami osocza ludzkiego było duże, średnio odpowiednio >99,6% i 93,9%. *In vitro* nie stwierdzono zmniejszenia stopnia wiązania z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek lub wątroby.

Flutykazonu furoinian i wilanterol są substratami glikoproteiny P (P-gp), jednak jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie flutykazonu furoinianu i wilanterolu z inhibitorami P-gp wpływało na ogólnoustrojowe narażenie na flutykazonu furoinianu lub wilanterol, ponieważ są to cząsteczki dobrze wchłaniane.



## Biotransformacja

Z danych z badań *in vitro* wynika, że metabolizm zarówno flutykazonu furoinianu, jak i wilanterolu u ludzi zachodzi głównie z udziałem CYP3A4.

Flutykazonu furoinian jest metabolizowany głównie poprzez hydrolizę grupy S-fluorometylokarbamiolowej do metabolitów o znacznie zmniejszonej aktywności kortykosteroidowej. Wilanterol jest metabolizowany głównie przez O-dealkilację do szeregu metabolitów ze znacznie zmniejszoną aktywnością agonistyczną w stosunku do receptorów  $\beta_1$  i  $\beta_2$ .

## Wydalenie

Po podaniu doustnym flutykazonu furoinian jest u ludzi usuwany głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalany prawie wyłącznie z kałem, poniżej <1% z odzyskanej znakowanej radioaktywnie dawki wydalane jest z moczem.

Po podaniu doustnym wilanterol był wydalany u ludzi głównie poprzez metabolizm z metabolitami wydalany z moczem i kałem, odpowiednio około 70% i 30% podanej doustnie dawki znakowanej radioaktywnie. Po jednorazowym podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem okres półtrwania wilanterolu w fazie eliminacji wynosi średnio 2,5 godziny. Efektywny okres półtrwania kumulowanego wilanterolu, jaki został ustalony po podawaniu wziewnym wielokrotnych dawek wilanterolu 25 mikrogramów, wynosi 16,0 godzin u osób z astmą i 21,3 godziny u osób z POChP.

## Dzieci i młodzież

U młodzieży (w wieku 12 lat lub starszych), nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

Nie badano farmakokinetyki flutykazonu furoinianu z wilanterolem u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności flutykazonu furoinianu z wilanterolem u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Wpływ wieku na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu i wilanterolu określono w badaniach III fazy w POChP i astmie. Brak dowodów wpływu wieku (12-84) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu u pacjentów z astmą.

U pacjentów z astmą i u pacjentów z POChP nie ma zaleceń modyfikacji dawek.

### *Zaburzenia czynności nerek*

W farmakologicznym badaniu klinicznym flutykazonu furoinianu z wilanterolem wykazano, że ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) nie powodowała znaczącego zwiększenia narażenia na flutykazonu furoinian lub wilanterol lub wystąpienia bardziej widocznych ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów lub agonistów receptora  $\beta_2$  w porównaniu z osobami zdrowymi.

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Wpływ hemodializ nie był badany.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu wielokrotnym flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nastąpiło zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian (do trzech razy, mierzone przez  $AUC_{(0-24)}$ ) u osób z niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu furoinian u osób z umiarkowaną niewydolnością

wątroby (klasa B w skali Child-Pugh; flutykazonu furoinian + wilanterol w dawce 184 mikrogramy + 22 mikrogramy) wiązało się ze zmniejszeniem średnio o 34% stężenia kortyzolu w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Dawka znormalizowana ekspozycji ogólnoustrojowej flutykazonu furoinianu była podobna u osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh).

Po wielokrotnym podawaniu flutykazonu furoinianu z wilanterolem przez 7 dni, nie nastąpiło znaczące zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na wilanterol ( $C_{max}$  i AUC) u osób z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh).

Nie było żadnego istotnego klinicznie wpływu skojarzenia flutykazonu furoinianu z wilanterolem na ogólnoustrojowe działania beta-adrenergiczne (częstość akcji serca lub stężenie potasu w surowicy) u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (wilanterol, 22 mikrogramy) lub z ciężką niewydolnością wątroby (wilanterol, 12,5 mikrograma) w porównaniu z osobami zdrowymi.

#### *Inne szczególne populacje pacjentów*

U pacjentów z astmą, oszacowane wartości  $AUC_{(0-24)}$  flutykazonu furoinianu u pacjentów z Azji Wschodniej, Japonii i Azji Południowo-Wschodniej (12-13% pacjentów) były średnio 33% do 53% większe w porównaniu do innych ras. Jednak nie ma dowodów na zwiększenie narażenia ogólnoustrojowego w tej populacji związanego z większym dobowym wydzielaniem kortyzolu do moczu. Przeciętnie, przewidywane wartości  $C_{max}$  wilanterolu są od 220 do 287% większe, a wartości  $AUC_{(0-24)}$  u pacjentów z Azji są porównywalne do uzyskiwanych u osób z innych grup rasowych. Jednak, nie ma dowodów, że większe  $C_{max}$  wilanterolu powodowało klinicznie istotny wpływ na częstość akcji serca.

#### *Płeć, masa ciała i BMI*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej badań III fazy z udziałem 1213 pacjentów z astmą (712 kobiet) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę flutykazonu furoinianu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej z udziałem 856 pacjentów z astmą (500 kobiet) nie stwierdzono dowodów na wpływ płci, masy ciała lub BMI (indeks masy ciała) na farmakokinetykę wilanterolu.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci, masy ciała lub BMI.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W nieklinicznych badaniach z zastosowaniem flutykazonu furoinianu lub wilanterolu obserwowane działania farmakologiczne i toksykologiczne były charakterystyczne zarówno dla glikokortykosteroidów, jak i agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych. Podawanie flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem nie spowodowało wystąpienia nowych, znaczących działań toksycznych.

#### Genotoksyczność i rakotwórczość

##### *Flutykazonu furoinian*

Flutykazonu furoinian nie wykazał genotoksyczności w standardowym zestawie badań i nie wykazał działania rakotwórczego, na podstawie AUC, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia myszy i szczurów narażonych na dawki podobne do dawek maksymalnych stosowanych u ludzi.

### *Wilanterolu trifenylooctan*

W badaniach toksyczności genetycznej, wilanterol (jako alfa-fenylocynamonian) i kwas trifenylooctowy nie były genotoksyczne, co wskazuje, że wilanterolu(w postaci trifenylooctanu) nie stanowi genotoksycznego zagrożenia dla ludzi.

Zgodne z wynikami uzyskanymi dla innych agonistów receptora beta<sub>2</sub>, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia, trifenylooctan wilanterolu powodował występowanie działania proliferacyjnego w układzie rozrodczym samic szczura i myszy i przysadce u szczurów. Nie obserwowano zwiększenia częstości, na podstawie AUC, występowania guzów u szczurów i myszy, narażonych na 2- lub 30-krotnie większe dawki od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi.

### Toksyczny wpływ na rozrodczość

#### *Flutykazonu furoinian*

Działania widoczne po podaniu wziewnym flutykazonu furoinianu w skojarzeniu z wilanterolem u szczurów były podobne do obserwowanych po podaniu samego flutykazonu furoinianu.

Nie wykazano działania teratogenne flutykazonu furoinianu u szczurów i królików, ale opóźniał on rozwój u szczurów i powodował poronienia u królików, w przypadku podawania matkom dawek toksycznych. Przy narażeniu około 3-krotnie, na podstawie AUC, większym niż po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój u szczurów.

#### *Wilanterolu trifenylooctan*

Nie wykazano działania teratogenne trifenylooctanu wilanterolu u szczurów. W badaniach inhalacyjnych u królików trifenylooctan wilanterolu powodował działania podobne do tych obserwowanych w przypadku innych agonistów receptora beta<sub>2</sub> (rozszczerz podniebienia, otwarte powieki, łączenie segmentów mostka płodowego i przygięcie / malrotacja kończyn). Po podaniu podskórnym nie wykazano wpływu po 84-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek u ludzi.

Ani flutykazonu furoinian, ani trifenylooctan wilanterolu nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność lub na rozwój przed i po porodzie u szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę przed użyciem.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Inhalator z jasnoszarą obudową, jasnoniebieską pokrywą ustnika i licznikiem dawek dostarczany jest w zasobniku z laminowanej folii zawierającym środek pochłaniający wilgoć. Opakowanie jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową.

Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej z 14 lub 30 dawkami.

Inhalator ma wiele elementów, które wykonane są z: polipropylenu, polietylenu o wysokiej gęstości, polioksymetylenu, polibutylenu tetraftalanu, styrenu akrylonitryl-butadienowego, poliwęglanu i stali nierdzewnej.

Opakowanie zawiera inhalator z 14 lub 30 dawkami. Opakowanie zbiorcze zawiera 3 inhalatory po 30 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja stosowania, patrz punkt 4.2.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania.

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Glaxo Operations UK Ltd. (działający jako Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ  
Wielka Brytania

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<i>Opis</i>	<i>Termin</i>
Przedłożenie raportu końcowego badania klinicznego z interwencyjnego, porejestracyjnego, badania dotyczącego bezpieczeństwa w celu dalszego zbadania ryzyka zapalenia płuc podczas stosowania produktu leczniczego Relvar Ellipta w porównaniu z innymi ICS / LABA FDC w leczeniu POChP, zgodnie z protokołem uzgodnionym z CHMP.	30 września 2015
Przedłożenie raportu końcowego badania klinicznego z interwencyjnego, porejestracyjnego, badania dotyczącego bezpieczeństwa w celu dalszego zbadania ryzyka zapalenia płuc podczas stosowania produktu leczniczego Relvar Ellipta w porównaniu z innymi ICS / LABA FDC w leczeniu astmy, zgodnie z protokołem uzgodnionym z CHMP.	30 czerwca 2016

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE (OPAKOWANIA POJEDYNCZE I OPAKOWANIE ZBIORCZE)**

**92 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony  
Flutykazonu furoinian + wilanterol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dawka dostarczona zawiera 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę i magnezu stearynian.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, podzielony

1 inhalator zawierający 14 dawek

1 inhalator zawierający 30 dawek

Opakowanie zbiorcze 90 (3 opakowania po 30) dawek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie wziewne  
Raz na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:  
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania.

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 92:22

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE (OPAKOWANIA POJEDYNCZE I OPAKOWANIE ZBIORCZE)**

**184 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony  
Flutykazonu furoinian + wilanterol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dawka dostarczona zawiera 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę i magnezu stearynian.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, podzielony

1 inhalator zawierający 14 dawek

1 inhalator zawierający 30 dawek

Opakowanie zbiorcze 90 (3 opakowania po 30) dawek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie wziewne  
Raz na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:  
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania.

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

relvar ellipta 184:22

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX- TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE)**

**92 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony  
Flutykazonu furoinian + wilanterol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dawka dostarczona zawiera 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu  
(w postaci trifenylooctanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę i magnezu stearynian.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 inhalator zawierający 30 dawek.  
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie wziewne  
Raz na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:  
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania.

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/886/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

relvar ellipta 92:22

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX- TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE)**

**184 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony  
Flutykazonu furoinian + wilanterol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dawka dostarczona zawiera 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu  
(w postaci trifenylooctanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę i magnezu stearynian.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 inhalator zawierający 30 dawek.  
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie wziewne  
Raz na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:  
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania.

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/886/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

relvar ellipta 184:22

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA NA ZASOBNIK**

**92 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony  
Flutykazonu furoinian + wilanterol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Galxo Group Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Nie otwierać dopóki pacjent nie jest gotowy do przyjęcia dawki.  
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA NA ZASOBNIK**

**184 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony  
Flutykazonu furoinian + wilanterol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Nie otwierać dopóki pacjent nie jest gotowy do przyjęcia dawki.  
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA INHALATOR**

**92 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji

Flutykazonu furoinian + wilanterol

Podanie wziewne

**2. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**3. NUMER SERII**

Lot

**4. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

14 dawek

30 dawek

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA INHALATOR**

**184 mikrogramy + 22 mikrogramy**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy, proszek do inhalacji

Flutykazonu furoinian + wilanterol

Podanie wziewne

**2. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

**3. NUMER SERII**

Lot

**4. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

14 dawek

30 dawek

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### **Relvar Ellipta 92 mikrogramy + 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony** **Relvar Ellipta 184 mikrogramy + 22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony**

Flutykazonu furoinian + wilanterol

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Relvar Ellipta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relvar Ellipta
3. Jak stosować lek Relvar Ellipta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Relvar Ellipta
6. Zawartość opakowania i inne informacje  
Szczegółowa instrukcja stosowania

#### **1. Co to jest Relvar Ellipta i w jakim celu się go stosuje**

Relvar Ellipta zawiera dwie substancje czynne: flutykazonu furoinian i wilanterol. Lek Relvar Ellipta dostępny jest w dwóch różnych mocach: 92 mikrogramy flutykazonu furoinianu + 22 mikrogramy wilanterolu oraz 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu + 22 mikrogramy wilanterolu.

Lek o mocy 92 mikrogramy + 22 mikrogramy stosowany jest w systematycznym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (**POChP**) u dorosłych i **astmy** u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Lek o mocy 184 mikrogramy + 22 mikrogramy stosowany jest w leczeniu **astmy** u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

**Relvar Ellipta należy stosować codziennie, a nie tylko wtedy, gdy u pacjenta występują problemy z oddychaniem lub inne objawy POChP i astmy. Nie należy stosować produktu Relvar Ellipta do leczenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu.** Jeśli u pacjenta wystąpi tego typu napad, należy zastosować szybko działający wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol).

Flutykazonu furoinian należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami, często określanymi jako steroidy. Kortykosteroidy zmniejszają stan zapalny, obrzęk i podrażnienie drobnych oskrzeli w płucach, stopniowo łagodząc problemy z oddychaniem. Kortykosteroidy pomagają również w zapobieganiu napadom astmy i zaostrzeniom POChP.

Wilanterol należy do grupy długo działających leków rozszerzających oskrzela. Rozluźnia mięśnie drobnych oskrzeli w płucach. Pomaga w utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Ułatwia to przepływ powietrza do płuc i z płuc. Jeśli jest stosowany regularnie, drobne oskrzela pozostają otwarte. Regularne skojarzone stosowanie obu substancji czynnych, pomaga kontrolować trudności w oddychaniu lepiej niż stosowanie każdego z tych leków pojedynczo.

**Astma** jest ciężką, przewlekłą chorobą płuc, w której mięśnie otaczające drogi oddechowe obkurczają się (skurcz oskrzeli), występuje ich obrzęk i podrażnienie (stan zapalny). Objawy pojawiają się i znikają i obejmują duszność, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej i kaszel.

**Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)** jest ciężką przewlekłą chorobą, w której występuje zwężenie i stan zapalny dróg oddechowych. Do objawów należą: duszność, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej i kaszel z odpluwaniem. Wykazano, że Relvar Ellipta zmniejsza zaostrzenia objawów POChP.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Relvar Ellipta

### Kiedy nie stosować leku Relvar Ellipta

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na flutykazonu furoinian, wilanterol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego, **nie powinien stosować leku Relvar Ellipta** bez konsultacji z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Relvar Ellipta należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli pacjent ma **chorobę wątroby**, ponieważ może być bardziej narażony na wystąpienie działań niepożądanych.
- jeśli pacjent ma **chorobę serca** lub **wysokie ciśnienie krwi**.
- jeśli pacjent ma gruźlicę płuc lub długotrwałe lub nieleczone zakażenia.
- jeśli pacjent chorował na cukrzycę.

**Należy skonsultować się z lekarzem** przed rozpoczęciem stosowania leku Relvar Ellipta, jeżeli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych go dotyczy.

### Nagle trudności w oddychaniu

Jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu lub nasilenie świszczącego oddechu bezpośrednio po zastosowaniu leku Relvar Ellipta, należy **przerwać stosowanie leku** i natychmiast **szukać pomocy lekarskiej**.

### Zakażenia płuc

Jeśli ten lek jest stosowany w leczeniu POChP u pacjenta może wystąpić zwiększone ryzyko zapalenia płuc. Patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane", aby uzyskać informacje na temat objawów, na które pacjent powinien zwrócić uwagę podczas stosowania tego leku. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

### Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy ani u dzieci i młodzieży w każdym wieku w leczeniu POChP.

### Inne leki a Relvar Ellipta

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie tego leku lub zwiększać ryzyko działań niepożądanych.



Do leków tych należą:

- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, takie jak metoprolol, stosowane w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi lub choroby serca**.
- ketokonazol stosowany w leczeniu **zakażeń grzybiczych**.
- rytonawir stosowany w leczeniu **zakażeń HIV**.
- długo działające leki pobudzające receptory beta<sub>2</sub>-adrenergiczne, takie jak salmeterol

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

### **Ciąża**

**Stosowanie leku Relvar Ellipta u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko.**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo czy ten lek może przenikać do mleka kobiecego. Dlatego nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka.

Jeśli pacjentka karmi piersią, **powinna poradzić się lekarza prowadzącego** przed rozpoczęciem stosowania leku Relvar Ellipta.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Relvar Ellipta zawiera laktozę**

Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów lub białek mleka, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

## **3. Jak stosować lek Relvar Ellipta**

**Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

### **Jaką dawkę leku stosować**

#### Astma

**Zalecana dawka** w leczeniu astmy to jedna inhalacja (92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu) raz na dobę o tej samej porze każdego dnia.

Jeśli pacjent ma ciężką postać astmy, lekarz prowadzący może zdecydować o stosowaniu jednej inhalacji leku o większej mocy (184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu). Tę dawkę należy również stosować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia.

#### POChP

**Zalecana dawka** w leczeniu POChP to jedna inhalacja (92 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu) raz na dobę o tej samej porze każdego dnia.

Lek Relvar Ellipta o większej mocy nie jest odpowiedni do stosowania w leczeniu POChP.

**Lek Relvar Ellipta należy stosować każdego dnia o tej samej porze, ponieważ jest on skuteczny ponad 24 godziny.**

Jest bardzo ważne, aby stosować ten lek codziennie, tak jak zalecił lekarz. To umożliwi ustąpienie objawów w ciągu dnia i w nocy.

**Nie należy stosować produktu Relvar Ellipta do leczenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu.** Jeśli u pacjenta wystąpi tego typu napad, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol).

Jeżeli pacjent częściej niż zwykle odczuwa duszność lub ma świszczący oddech, lub potrzebuje więcej niż zazwyczaj inhalacji szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela, powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

#### **Jak stosować lek Relvar Ellipta**

W celu uzyskania pełnej informacji należy zapoznać się ze „Szczegółową instrukcją stosowania”, zamieszczoną po punkcie 6 tej ulotki.

Nie ma potrzeby przygotowywać do użycia inhalatora Ellipta w żaden szczególny sposób, nawet jeśli jest używany po raz pierwszy.

#### **Jeśli objawy nie ustępują**

Jeśli objawy nie ustępują (duszność, świszczący oddech, kaszel) lub nasilają się, lub gdy pacjent stosuje częściej niż zwykle szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela, **należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.**

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Relvar Ellipta**

Jeśli pacjent przypadkowo zastosował więcej dawek leku Relvar Ellipta niż zalecił lekarz, bardzo ważne jest, aby powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Mogą wystąpić: szybsze niż zwykle bicie serca, drżenia lub ból głowy.

**W przypadku stosowania większej dawki niż zalecił lekarz, przez długi okres, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady, ponieważ większe dawki leku Relvar Ellipta mogą powodować zmniejszenie wytwarzania hormonów steroidowych przez organizm.**

#### **Pominięcie zastosowania leku Relvar Ellipta**

**Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.** Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeśli u pacjenta wystąpi świszczący oddech lub duszność, lub jakiegokolwiek objawy napadu astmy, **należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela** (np. salbutamol), a następnie zasięgnąć porady lekarza.

#### **Nie przerywać stosowania leku Relvar Ellipta bez zalecenia**

Ten lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz. Lek będzie skuteczny dopóki pacjent go stosuje. Nie należy przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza, nawet gdy pacjent poczuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Nagle trudności w oddychaniu**

Jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu lub nasilenie świszczącego oddechu bezpośrednio po zastosowaniu tego leku, **należy przerwać stosowanie leku** i natychmiast **szukać pomocy lekarskiej.**

#### **Zapalenie płuc (częste działanie niepożądane)**

**Należy powiedzieć lekarzowi,** jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów podczas stosowania leku Relvar Ellipta - mogą to być objawy zakażenia w płucach:

- gorączka lub dreszcze
- zwiększenie wytwarzania śluzu, zmiana koloru wydzieliny
- nasilenie kaszlu lub zwiększone trudności w oddychaniu

Inne działania niepożądane to:

### **Bardzo częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy
- przeziębienie

### **Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból, wykwity w jamie ustnej lub gardle spowodowane przez zakażenie grzybicze (kandydoza).  
Płukanie jamy ustnej wodą, bezpośrednio po zastosowaniu leku Relvar Ellipta zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego.
- stan zapalny w płucach (zapalenie oskrzeli)
- zakażenie zatok, nosa lub gardła
- grypa (*influenza*)
- ból i podrażnienie w tylnej części jamy ustnej i gardła
- zapalenie zatok
- swędzenie, katar lub zatkany nos
- kaszel
- zaburzenia głosu
- osłabienie kości prowadzące do złamań
- ból brzucha
- ból pleców
- wysoka temperatura (gorączka)
- ból stawów.

### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **rzadziej niż u 1 na 100** pacjentów:

- nieregularne bicie serca

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.** Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Relvar Ellipta**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie otwierać pokrywającej folii, dopóki pacjent nie jest gotowy do inhalacji dawki leku.

Jeśli lek przechowywany jest w lodówce, przed użyciem **należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej przez co najmniej godzinę.**

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Relvar Ellipta**

- Substancjami czynnymi leku są: flutykazonu furoinian i wilanterol. Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 92 lub 184 mikrogramy flutykazonu furoinianu i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.

### **Jak wygląda lek Relvar Ellipta i co zawiera opakowanie**

Lek Relvar Ellipta jest białym proszkiem. Ellipta jest jasnoszarym inhalatorem z jasnoniebieską pokrywą ustnika i licznikiem dawek. Opakowanie (zasobnik) inhalatora jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową i zawiera saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność w opakowaniu. Po wyjęciu inhalatora z zasobnika środek pochłaniający wilgoć należy wyrzucić – nie należy go jeść ani wdychać. Nie ma potrzeby przechowywania inhalatora w zasobniku z laminowanej folii po jego otwarciu.

Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej z 14 lub 30 dawkami. Opakowanie zbiorcze zawiera 3 inhalatory po 30 dawek.

## **Szczegółowa instrukcja stosowania**

### **Co to jest inhalator Ellipta?**

Przed pierwszym użyciem inhalatora, nie ma potrzeby sprawdzania, czy działa poprawnie ani przygotowywania go do użycia w szczególny sposób. Należy przestrzegać instrukcji „krok po kroku”.

Inhalator Ellipta jest dostarczany w opakowaniu zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Po otwarciu opakowania saszetkę należy wyrzucić – nie należy jej jeść ani wdychać.

Po wyjęciu inhalatora z opakowania, pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". **Nie należy jej otwierać, dopóki pacjent nie będzie gotowy do inhalacji dawki leku.**

## **1. Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania**

### **Gdy pokrywa inhalatora Ellipta jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona.**

Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji. Nie jest możliwe przypadkowe, dodatkowe zastosowanie leku lub dawki podwójnej w jednej inhalacji.

**Licznik dawek**

Pokazuje, ile dawek leku pozostało w inhalatorze.

**Przed pierwszym użyciem wskazuje on dokładnie 30 dawek.**

Za każdym razem, kiedy pokrywa jest otwierana, wskazanie licznika zmniejsza się o 1.

**Gdy pozostanie mniej niż 10 dawek, połowa licznika dawek widoczna jest w kolorze czerwonym.**

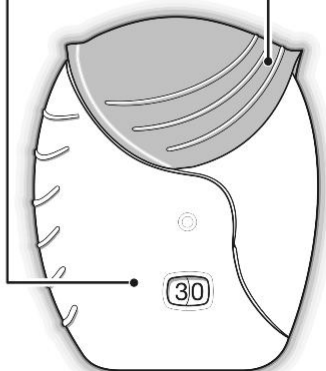
Po zastosowaniu ostatniej dawki **połowa licznika dawek widoczna jest w kolorze czerwonym i licznik wskazuje cyfrę 0.**

Inhalator jest teraz pusty.

Gdy pokrywa zostanie po tym otwarta, cały licznik będzie widoczny w kolorze czerwonym.

**Pokrywa**

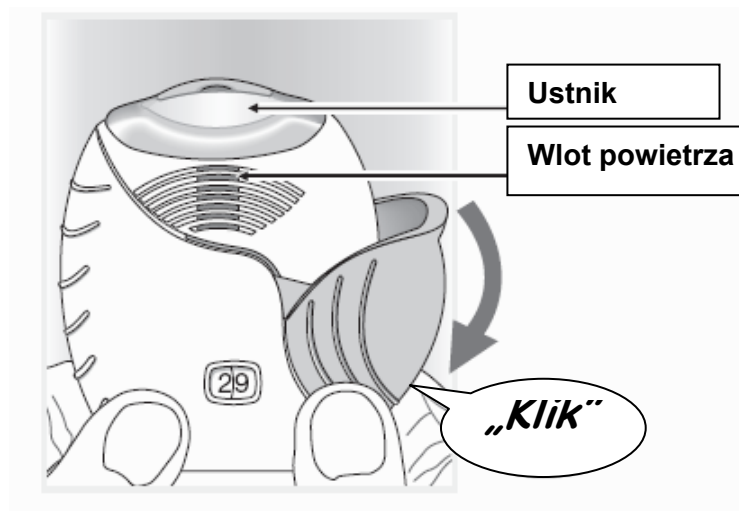
Każde otwarcie pokrywy przygotowuje jedną dawkę leku.



## 2. Przygotowanie dawki

Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy na przyjęcie dawki. Nie wstrząsać inhalatorem.

- Należy przesunąć pokrywę w dół aż do usłyszenia „kliknięcia”.

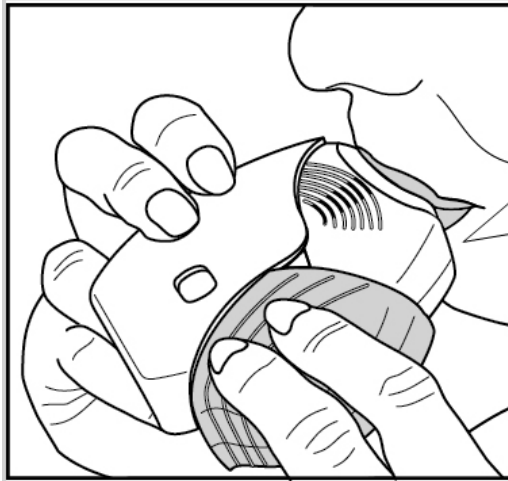


Lek jest gotowy do inhalacji, co potwierdza wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1.

- Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy leku i należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.

## 3. Wykonanie inhalacji leku

- **Inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech.**  
Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.
- **Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.**  
Nie blokować palcami wlotu powietrza.



Kształt ustnika jest tak wyprofilowany, aby pasował do ust.

Nie blokować palcami wlotu powietrza.

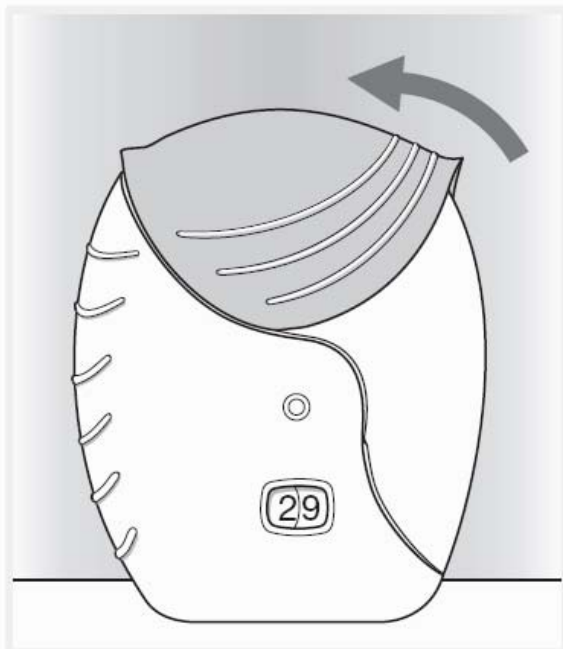
- Należy wykonać jeden długi, spokojny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (około 3-4 sekundy).
- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać spokojny wydech.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku, ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

#### 4. Zamykanie inhalatora i płukanie jamy ustnej

Aby oczyścić ustnik, należy użyć suchej ściereczki przed zamknięciem pokrywy inhalatora.

- Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.



- Należy przepłukać jamę ustną wodą po użyciu inhalatora. Dzięki temu prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak ból jamy ustnej lub gardła, będzie mniejsze.

**Podmiot odpowiedzialny**

Glaxo Group Limited,  
980 Great West Road,  
Brentford,  
Middlesex TW8 9GS.  
Wielka Brytania

**Wytwórca**

Glaxo Operations UK Limited (działający jako Glaxo Wellcome Operations),  
Priory Street,  
Ware,  
Hertfordshire, SG12 0DJ  
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

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



**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.