

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Relvar Ellipta 92 μικρογραμμαρία/22 μικρογραμμαρία κόνις για εισπνοή σε δόσεις

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η παρεχόμενη δόση κάθε εφάπαξ εισπνοής (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο) είναι 92 μικρογραμμαρία φουροϊκής φλουτικαζόνης και 22 μικρογραμμαρία βιλαντερόλης (ως trifenatate). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 100 μικρογραμμαρίων φουροϊκής φλουτικαζόνης και 25 μικρογραμμαρίων βιλαντερόλης (ως trifenatate).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 25 mg λακτόζης (μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις

Λευκή κόνις σε συσκευή εισπνοών (Ellipta) χρώματος ανοικτού γκρι, με κάλυμμα επιστομίου χρώματος κίτρινου και δοσομετρητή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άσθμα

Το Relvar Ellipta ενδείκνυται για την τακτική αντιμετώπιση του άσθματος σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω στους οποίους η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος συνδυασμού (μακράς δράσης β₂-αγωνιστής και εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές) είναι κατάλληλη.

- ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και «κατ' επίκληση» εισπνεόμενους βραχείας δράσης β₂-αγωνιστές.
- ασθενείς που έχουν ήδη ελεγχθεί επαρκώς με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και με β₂-αγωνιστή μακράς δράσης.

ΧΑΠ (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια)

Το Relvar Ellipta ενδείκνυται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ενηλίκων με ΧΑΠ με FEV₁<70% της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής (μετά από χρήση βρογχοδιασταλτικού) με ιστορικό παροξυσμών παρά την τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Άσθμα

Οι ασθενείς με άσθμα θα πρέπει να λαμβάνουν το Relvar Ellipta στην περιεκτικότητα που περιέχει την κατάλληλη δόση φουροϊκής φλουτικαζόνης (FF) για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε ασθενείς με άσθμα, 100 μικρογραμμαρία φουροϊκής φλουτικαζόνης (FF) άπαξ ημερησίως ισοδυναμούν με περίπου 250 μικρογραμμαρία προπιονικής φλουτικαζόνης (FP) δύο φορές την

ημέρα, ενώ 200 μικρογραμμάρια FF άπαξ ημερησίως ισοδυναμούν με περίπου 500 μικρογραμμάρια FP δύο φορές την ημέρα.

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Θα πρέπει να εξετάζεται χορήγηση αρχικής δόσης μίας εισπνοής Relvar Ellipta 92/22 μικρογραμμάτων άπαξ ημερησίως για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που απαιτούν μία χαμηλή έως μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε συνδυασμό με ένα μακράς δράσης β₂-αγωνιστή. Αν οι ασθενείς δεν ελέγχονται επαρκώς με το Relvar Ellipta των 92/22 μικρογραμμάτων η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 184/22 μικρογραμμάρια, η οποία μπορεί να παρέχει πρόσθετη βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, ώστε η περιεκτικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης που λαμβάνουν να εξακολουθεί να είναι η βέλτιστη και μεταβάλλεται μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στο χαμηλότερο επίπεδο με το οποίο διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων.

Το Relvar Ellipta 184/22 μικρογραμμάτων θα πρέπει να εξετάζεται για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που απαιτούν υψηλότερη δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε συνδυασμό με ένα μακράς δράσης β₂-αγωνιστή.

Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας εντός 15 λεπτών από την εισπνοή του Relvar Ellipta.

Ωστόσο, ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι η τακτική καθημερινή χρήση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος και ότι η χρήση πρέπει να συνεχιστεί ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικός.

Εάν προκύψουν συμπτώματα κατά την περίοδο μεταξύ των δόσεων, για την άμεση ανακούφιση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας εισπνεόμενος β₂-αγωνιστής βραχείας δράσης

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Relvar Ellipta σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη του άσθματος.

Το Relvar Ellipta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

ΧΑΠ

Ενήλικες από 18 ετών και άνω

Μία εισπνοή Relvar Ellipta 92/22 μικρογραμμάτων άπαξ ημερησίως.

Το Relvar Ellipta 184/22 μικρογραμμάτων δεν ενδείκνυται για ασθενείς με ΧΑΠ. Δεν υπάρχει πρόσθετο όφελος από τη δόση των 184/22 μικρογραμμάτων σε σύγκριση με τη δόση των 92/22 μικρογραμμάτων και υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης πνευμονίας και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα κορτικοστεροειδή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας εντός 16-17 λεπτών από την εισπνοή του Relvar Ellipta.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Relvar Ellipta στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη ΧΑΠ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτες σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη φουροϊκή φλουτικαζόνη (C_{max} και AUC) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα κορτικοστεροειδή.

Για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία η μέγιστη δόση είναι 92/22 μικρογραμμάρια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Relvar Ellipta είναι αποκλειστικά για εισπνοή από το στόμα.

Θα πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα της ημέρας κάθε μέρα.

Η τελική απόφαση σχετικά με τη χορήγηση βραδινής ή πρωινής δόσης θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Μετά την εισπνοή, οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους με νερό χωρίς να καταπιούν.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα.

Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, η συσκευή εισπνοών θα πρέπει να αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον μία ώρα πριν από τη χρήση.

Όταν η συσκευή εισπνοών χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, δεν υπάρχει ανάγκη ελέγχου της σωστής λειτουργίας ή ανάγκη ειδικής προετοιμασίας για τη χρήση. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι αναλυτικές οδηγίες.

Η συσκευή εισπνοών Ellipta συσκευάζεται σε ένα δίσκο που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό για μείωση της υγρασίας. Ο φακελίσκος με το αφυγραντικό πρέπει να απορρίπτεται και δεν πρέπει να ανοίγεται, να καταναλώνεται ή να εισπνέεται.

Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να μην ανοίξει το δίσκο μέχρι να είναι έτοιμος να εισπνεύσει τη δόση.

Όταν η συσκευή εισπνοών αφαιρείται από το δίσκο της, θα βρίσκεται στην «κλειστή» θέση. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” πρέπει να είναι γραμμένη στην ετικέτα της συσκευής εισπνοών στο χώρο που παρέχεται. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” είναι 6 εβδομάδες από την ημερομηνία ανοίγματος του δίσκου. Μετά την ημερομηνία αυτή η συσκευή εισπνοών δεν θα πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται. Ο δίσκος μπορεί να απορριφθεί μετά το πρώτο άνοιγμα.

Οι αναλυτικές οδηγίες που ακολουθούν για τη συσκευή εισπνοών Ellipta 30 δόσεων (επαρκεί για 30 ημέρες) ισχύουν επίσης και για τη συσκευή εισπνοών Ellipta των 14 δόσεων (επαρκεί για 14 ημέρες).

Οδηγίες χρήσεως

1. Διαβάστε αυτές τις οδηγίες πριν ξεκινήσετε

Αν το κάλυμμα της συσκευής εισπνοών ανοιχτεί και κλειστεί χωρίς να εισπνευστεί το φάρμακο, η δόση θα χαθεί. Η χαμένη δόση θα παραμείνει με ασφάλεια στο εσωτερικό της συσκευής εισπνοών, αλλά δεν θα είναι πλέον διαθέσιμη για εισπνοή.

Δεν είναι δυνατή η τυχαία λήψη επιπλέον ποσότητας φαρμάκου ή διπλής δόσης με μία εισπνοή.

Δοσομετρητής

Δείχνει πόσες δόσεις φαρμάκου απομένουν στην συσκευή εισπνοών.

Πριν από την αρχική χρήση της συσκευής εισπνοών δείχνει ακριβώς 30 δόσεις.

Μετράει αντίστροφα κατά 1 κάθε φορά που ανοίγεται το κάλυμμα.

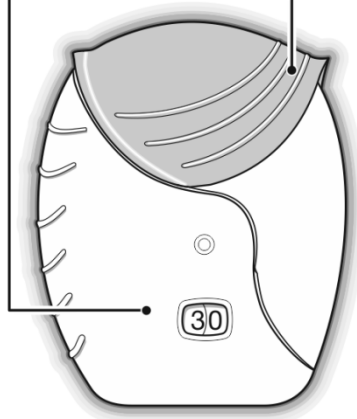
Όταν έχουν απομείνει λιγότερες από 10 δόσεις, το μισό τμήμα του δοσομετρητή εμφανίζεται κόκκινο.

Αφού χρησιμοποιήσετε την τελευταία δόση, **το μισό τμήμα του δοσομετρητή εμφανίζεται κόκκινο και αναγράφεται ο αριθμός 0**. Η συσκευή εισπνοών σας είναι πλέον άδεια.

Αν ανοίξετε το κάλυμμα μετά από αυτό, το χρώμα του δοσομετρητή θα αλλάξει από μισό κόκκινο σε όλο κόκκινο.

Κάλυμμα

Κάθε φορά που το ανοίγετε, ετοιμάζετε μία δόση του φαρμάκου.

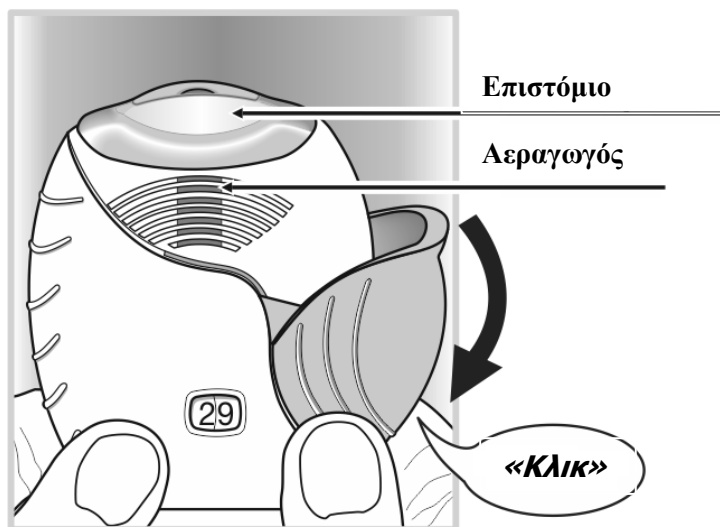


2. Προετοιμασία της δόσης

Ανοίξτε το κάλυμμα όταν είσαστε έτοιμοι να εισπνεύσετε μία δόση. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να ανακινείται.

Μετακινήστε το κάλυμμα προς τα κάτω μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ». Το φάρμακο είναι πλέον έτοιμο για εισπνοή.

Ο δοσομετρητής μετρά αντίστροφα κατά 1 για επιβεβαίωση. Αν ο δοσομετρητής δεν μετρήσει αντίστροφα καθώς ακούγεται το «κλικ», το φάρμακο δεν θα χορηγηθεί από τη συσκευή εισπνοών και πρέπει να επιστραφεί σε ένα φαρμακοποιό για να σας συμβουλευτεί.



3. Πώς να εισπνεύσετε το φάρμακο

Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατείται μακριά από την αναπνοή του στόματος στο βαθμό που αισθάνεστε άνετα αλλά μην εκπνέετε μέσα στη συσκευή εισπνοών.

Το επιστόμιο πρέπει να τοποθετείται ανάμεσα στα χείλη και τα χείλη πρέπει να κλείνουν σφιχτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να φράζονται με τα δάχτυλά κατά τη διάρκεια της χρήσης.

- Εισπνεύστε με μία μακρά, σταθερή, βαθιά εισπνοή. Η αναπνοή πρέπει να κρατηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο (τουλάχιστον 3 4 δευτερόλεπτα).
- Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα.
- Εκπνεύστε αργά και απαλά.



Μπορεί να μην υπάρξει γεύση ή αίσθηση λήψης του φαρμάκου, ακόμη και όταν η συσκευή εισπνοών χρησιμοποιείται σωστά.

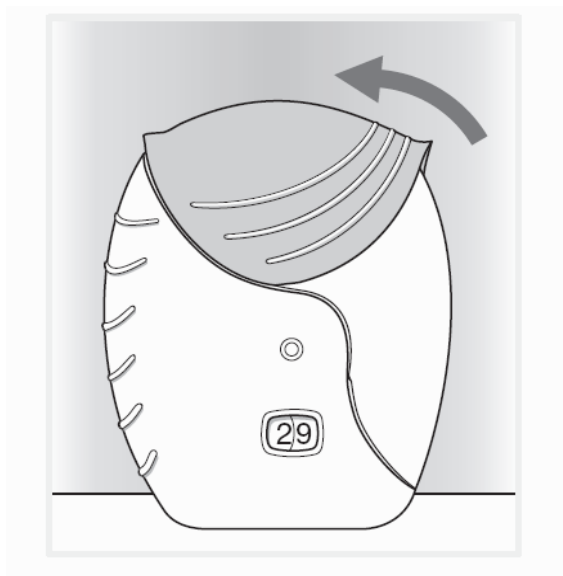
Το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών μπορεί να καθαριστεί χρησιμοποιώντας ένα στεγνό χαρτομάντιλο, πριν το κλείσιμο του καλύμματος.

4. Κλείστε τη συσκευή εισπνοών και ξεπλύνετε το στόμα σας

Σπρώξτε το κάλυμμα προς τα επάνω όσο περισσότερο γίνεται για να καλύψετε το επιστόμιο.

Ξεπλύνετε το στόμα σας με νερό μετά τη χρήση της συσκευής εισπνοών, μην το καταπιείτε.

Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ο ερεθισμός του στόματος ή του φάρυγγα.



4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδείνωση νόσου

Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση οξέων συμπτωμάτων άσθματος ή οξέος παροξυσμού της ΧΑΠ, που απαιτούν ένα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό παράγοντα. Η αυξανόμενη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση από συμπτώματα υποδηλώνει επιδείνωση του ελέγχου και οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται από ιατρό.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να σταματούν τη θεραπεία με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης για την αντιμετώπιση του άσθματος ή της ΧΑΠ, χωρίς ιατρική επίβλεψη καθώς τα συμπτώματα μπορεί να επανεμφανιστούν μετά τη διακοπή.

Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με το άσθμα και παροξυσμοί μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης. Θα πρέπει να ζητηθεί από τους ασθενείς να συνεχίσουν τη θεραπεία αλλά να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν εκτός ελέγχου ή εάν επιδεινωθούν μετά την έναρξη της θεραπείας με Relvar Ellipta.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Μετά τη χορήγηση της δόσης μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος συνοδευόμενος από μία άμεση αύξηση του συριγμού. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Το Relvar Ellipta θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να αξιολογηθεί ο ασθενής και, αν κριθεί απαραίτητο, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Καρδιαγγειακές επιδράσεις όπως καρδιακές αρρυθμίες, π.χ. υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και έκτακτες συστολές μπορεί να παρατηρηθούν με συμπαθομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένου του Relvar Ellipta. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε συμμετέχοντες με μέτρια ΧΑΠ και ιστορικό ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς που λάμβαναν φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη έναντι αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1). Ωστόσο, ο συνδυασμός φουροϊκής

φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ή ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού, θυρεοτοξίκωση, μη διορθωμένη υποκαλιαιμία ή σε ασθενείς με προδιάθεση για χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιείται η δόση των 92/22 μικρογραμμαρίων και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Συστηματικές επιδράσεις κορτικοστεροειδών

Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ιδιαίτερα αν χορηγείται σε υψηλές δόσεις για μεγάλες περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν σε σχέση με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά συνδρόμου που προσομοιάζει με σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστερημένη ανάπτυξη σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτης και γλαύκωμα και σπανιότερα μία σειρά ψυχολογικών ή συμπεριφορικών επιδράσεων συμπεριλαμβανομένων ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά).

Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση ή σε ασθενείς με χρόνιες ή μη αντιμετωπιζόμενες λοιμώξεις.

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θامπή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Υπεργλυκαιμία

Έχουν υπάρξει αναφορές αυξήσεων των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις για διαφορές εντός της κατηγορίας ως προς το μέγεθος του κινδύνου πνευμονίας μεταξύ προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

Πνευμονία σε ασθενείς με άσθμα

Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς με άσθμα ήταν συχνή στην υψηλότερη δόση. Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς με άσθμα που έλαβαν συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμαρίων ήταν αριθμητικά υψηλότερη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης των 92/22 μικρογραμμαρίων ή εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Δεν εντοπίστηκαν παράγοντες κινδύνου.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να χρησιμοποιήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης σε κλινικές δόσεις θεωρούνται μη πιθανές λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται στο πλάσμα μετά την εισπνοή της δόσης.

Αλληλεπίδραση με β-αναστολείς

Οι β₂-αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνίζονται τη δράση των β₂-αδρενεργικών αγωνιστών. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση μη εκλεκτικών και εκλεκτικών β₂-αδρενεργικών αναστολέων, εκτός εάν υπάρχουν σοβαροί λόγοι για τη χρήση τους.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς του CYP3A4

Τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και η βιλαντερόλη αποβάλλονται ταχέως μέσω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου με τη διαμεσολάβηση του ηπατικού κυτοχρώματος CYP3A4.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ριτοναβίρη, προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη) καθώς υπάρχει πιθανότητα αυξημένης συστηματικής έκθεσης τόσο στη φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και στη βιλαντερόλη. Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, στην οποία περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών. Πραγματοποιήθηκε επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης του CYP3A4 σε υγιή άτομα με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης (184/22 μικρογραμμαρία) και τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοконаζόλη (400 mg). Η συγχορήγηση αύξησε τη μέση AUC₍₀₋₂₄₎ και C_{max} της φουροϊκής φλουτικαζόνης κατά 36% και 33%, αντίστοιχα. Η αύξηση της έκθεσης στη φουροϊκή φλουτικαζόνη συσχετίστηκε με μία μείωση της τάξεως του 27% της σταθμισμένης μέσης τιμής της κορτιζόλης ορού σε διάστημα 0-24 ωρών. Η συγχορήγηση αύξησε τη μέση AUC₍₀₋₁₎ και C_{max} της βιλαντερόλης κατά 65% και 22%, αντίστοιχα. Η αύξηση της έκθεσης στη βιλαντερόλη δεν συσχετίστηκε με αύξηση των σχετιζόμενων με τους β₂-αγωνιστές συστηματικών επιδράσεων στην καρδιακή συχνότητα, το κάλιο αίματος ή το διάστημα QTcF.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη και η βιλαντερόλη αποτελούν υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr). Μία κλινική φαρμακολογική μελέτη που διενεργήθηκε σε υγιή άτομα στα οποία συγχορηγήθηκε η βιλαντερόλη και ο ισχυρός για την P-gr και μέτριος για το CYP3A4 αναστολέας βεραπαμίλη, δεν κατέδειξε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βιλαντερόλης. Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές φαρμακολογικές μελέτες με ειδικό αναστολέα της P-gr και φουροϊκή φλουτικαζόνη.

Συμπαθομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων συμπαθομιμητικών φαρμακευτικών προϊόντων (μεμονωμένα ή ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης. Το Relvar Ellipta δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους μακράς δράσης β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μακράς δράσης β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε εκθέσεις οι οποίες δεν είναι κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της vilanterol trifenate στις έγκυες γυναίκες.

Η χορήγηση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης σε έγκυες γυναίκες θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της φουροϊκής φλουτικαζόνης ή της vilanterol trifenate και/ή των μεταβολιτών στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, άλλα κορτικοστεροειδή και β₂-αγωνιστές ανιχνεύονται στο ανθρώπινο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης trifenate στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη ή η βιλαντερόλη δεν έχουν καμία ή έχουν ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μεγάλες κλινικές δοκιμές του άσθματος και της ΧΑΠ για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης. Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης για το άσθμα συμπεριλήφθηκαν συνολικά 7.034 ασθενείς σε μία συγκεντρωτική αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης για τη ΧΑΠ συμπεριλήφθηκαν συνολικά 6.237 ασθενείς σε μία συγκεντρωτική αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα με τη φουροϊκή φλουτικαζόνη και τη βιλαντερόλη ήταν κεφαλαλγία και ρινοφαρυγγίτιδα. Με εξαίρεση την πνευμονία και τα κατάγματα, το προφίλ ασφάλειας

ήταν παρόμοιο στους ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, πνευμονία και κατάγματα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Για την ταξινόμηση των συχνοτήτων, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία* Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού Βρογχίτιδα Γρίπη Καντιντίαση του στόματος και του φάρυγγα	Συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, εξανθήματος και κνίδωσης	Σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Όχι συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος	Σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Τρόμος	Πολύ συχνή Σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	Όραση θαμπή (βλέπε παράγραφο 4.4)	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές.	Έκτακτες συστολές Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Όχι συχνή Σπάνια Σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑ Στοματοφαρυγγικό άλγος Παραρρινοκολπίτιδα Φαρυγγίτιδα Ρινίτιδα Βήχας Δυσφωνία Παράδοξος βρογχόσπασμος	Πολύ συχνή Συχνή Σπάνια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία Οσφυαλγία Κατάγματα** Μυϊκοί σπασμοί	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Συχνή

*, ** Βλέπε παρακάτω «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Πνευμονία (βλέπε παράγραφο 4.4)

Σε μία ενιαία ανάλυση των δύο επαναληπτικών μελετών ενός έτους σε μέτρια έως βαριά ΧΑΠ (μέσος προβλεπόμενος FEV₁ μετά το βρογχοδιασταλτικό κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση 45%, τυπική απόκλιση (SD) 13%) με παροξυσμό κατά το προηγούμενο έτος (n = 3255), ο αριθμός των εκδηλώσεων πνευμονίας ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 97.9 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων, 85.7 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων και 42.3 για την ομάδα VI 22 μικρογραμμαρίων. Για σοβαρή πνευμονία ο αντίστοιχος αριθμός των συμβάντων ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 33.6, 35.5 και 7.6 αντίστοιχα, ενώ για σοβαρή πνευμονία οι αντίστοιχες εκδηλώσεις ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 35.1 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων, 42.9 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων, 12.1 για την VI 22 μικρογραμμαρίων. Τέλος, οι προσαρμοσμένες στην έκθεση περιπτώσεις θανατηφόρας πνευμονίας ήταν 8.8 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων έναντι 1.5 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων και 0 για την VI 22 μικρογραμμαρίων.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (SUMMIT) σε συμμετέχοντες με μέτρια ΧΑΠ (μέσο ποσοστό FEV₁ μετά το βρογχοδιασταλτικό κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση 60%, SD 6%) και ιστορικό ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας με τη FF/VI, τη FF, τη VI και το εικονικό φάρμακο είχε ως εξής: ανεπιθύμητα συμβάντα (6%, 5%, 4%, 5%), σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (3%, 4%, 3%, 3%), αξιολογημένοι θάνατοι λόγω πνευμονίας κατά τη θεραπεία (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%), ενώ τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά (ανά 1.000 έτη θεραπείας) ήταν: ανεπιθύμητα συμβάντα (39,5, 42,4, 27,7, 38,4), σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (22,4, 25,1, 16,4, 22,2), αξιολογημένοι θάνατοι λόγω πνευμονίας κατά τη θεραπεία (1,8, 1,5, 0,9, 1,4), αντιστοίχως.

Σε μία ενιαία ανάλυση των 11 μελετών στο άσθμα (7.034 ασθενείς), η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 18.4 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων έναντι 9.6 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων και 8.0 για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

**Κατάγματα

Σε δύο πανομοιότυπες μελέτες διάρκειας 12 μηνών που διενεργήθηκαν σε ένα σύνολο 3.255 ασθενών με ΧΑΠ, η συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων συνολικά ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες θεραπείας, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε όλες τις ομάδες του Relvar Ellipta (2%) σε σχέση με την ομάδα της βιλαντερόλης των 22 μικρογραμμαρίων (<1%). Παρόλο που παρατηρήθηκαν περισσότερα κατάγματα στις ομάδες του Relvar Ellipta σε σχέση με την ομάδα της βιλαντερόλης των 22 μικρογραμμαρίων, τα κατάγματα που κατά κανόνα σχετίζονται με τη χρήση κορτικοστεροειδών (π.χ., συμπίεση νωτιαίου μυελού /κατάγματα θωρακοσφυϊκών σπονδύλων, κατάγματα ισχίου και κοτύλης) εμφανίστηκαν σε <1% των σκελών θεραπείας με Relvar Ellipta και βιλαντερόλη.

Στη μελέτη SUMMIT, η συχνότητα εμφάνισης όλων των συμβάντων κατάγματος με τη FF/VI, τη FF, τη VI και το εικονικό φάρμακο ήταν 2% σε κάθε σκέλος – το ποσοστό των καταγμάτων που συνήθως σχετίζονται με τη χρήση ICS ήταν μικρότερο από 1% σε κάθε σκέλος. Τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά (ανά 1.000 έτη θεραπείας) για το σύνολο των συμβάντων κατάγματος ήταν 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 αντιστοίχως – το ποσοστό των καταγμάτων που συνήθως σχετίζονται με τη χρήση ICS ήταν 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 αντιστοίχως.

Σε μία ενιαία ανάλυση 11 μελετών για το άσθμα (7.034 ασθενείς), η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ήταν <1% και συνήθως συνδέονταν με τραυματισμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν

οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Η υπερδοσολογία από το συνδυασμό φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα λόγω της δράσης των επιμέρους συστατικών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν παρατηρηθεί με υπερδοσολογία από άλλους β₂-αγωνιστές και σύμφωνα με τις γνωστές επιδράσεις της κατηγορίας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από το συνδυασμό φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

Ο καρδιοεκλεκτικός β-αποκλεισμός θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για σημαντικές επιδράσεις υπερδοσολογίας από βιλαντερόλη, οι οποίες είναι κλινικά ανησυχητικές και δεν ανταποκρίνονται σε υποστηρικτικά μέτρα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρδιοεκλεκτικούς β-αναστολείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεροφόρων οδών, Αδρενεργικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα εξαιρουμένων των αντιχολινεργικών, Κωδικός ATC: R03AK10.

Μηχανισμός δράσης

Η φουροϊκή φλουτিকাζόνη και η βιλαντερόλη αντιπροσωπεύουν δύο κατηγορίες φαρμάκων (ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές και ένα εκλεκτικό, μακράς δράσης β₂-αγωνιστή).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Φουροϊκή φλουτিকাζόνη

Η φουροϊκή φλουτিকাζόνη είναι ένα συνθετικό τριφθοριούχο κορτικοστεροειδές με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η φουροϊκή φλουτিকাζόνη επηρεάζει τα συμπτώματα του άσθματος και της ΧΑΠ δεν είναι γνωστός. Τα κορτικοστεροειδή έχουν αποδειχθεί ότι έχουν ένα ευρύ φάσμα

δράσεων σε πολλούς τύπους κυττάρων (π.χ. ηωσινόφιλα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα) και μεσολαβητών (π.χ. κυτταροκίνες και χημειοκίνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή).

Vilanterol trifenate

Η vilanterol trifenate είναι ένα εκλεκτικός μακράς δράσης β₂-αδρενεργικός αγωνιστής (LABA). Οι φαρμακολογικές δράσεις των αγωνιστών των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένης της vilanterol trifenate, μπορούν να αποδοθούν, τουλάχιστον εν μέρει, στη διέγερση της ενδοκυττάριας αδενυλικής κυκλάσης, του ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική-3', 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (κυκλική AMP). Τα αυξημένα επίπεδα κυκλικής AMP προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και αναστολή της απελευθέρωσης των μεσολαβητών άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας από τα κύτταρα, ιδιαίτερα από τα μαστοκύτταρα.

Μοριακές αλληλεπιδράσεις λαμβάνουν χώρα μεταξύ των κορτικοστεροειδών και των LABA, όπου τα στεροειδή ενεργοποιούν το γονίδιο του β₂-υποδοχέα, αυξάνοντας τον αριθμό και την ευαισθησία των υποδοχέων, ενώ οι LABA κινητοποιούν τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών για εξαρτώμενη από τα στεροειδή ενεργοποίηση και ενισχύουν την κυτταρική πυρηνική μετάθεση. Αυτές οι συνεργιστικές αλληλεπιδράσεις αντανακλώνται στην ενισχυμένη αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία έχει καταδειχθεί *in vitro* και *in vivo* σε μία σειρά φλεγμονωδών κυττάρων που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία τόσο του άσθματος όσο και της ΧΑΠ. Σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος από συμμετέχοντες με ΧΑΠ, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδης δράση με τον συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης από ό,τι με τη μονοθεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με κλινικές δόσεις. Η ενισχυμένη αντιφλεγμονώδης δράση του LABA ήταν παρόμοια με αυτήν που επιτυγχάνεται με άλλους συνδυασμούς ICS/LABA.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Άσθμα

Διενεργήθηκαν τρεις φάσης III τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες (HZA106827, HZA106829 και HZA106837) διαφορετικής χρονικής διάρκειας για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με εμμένον άσθμα. Όλοι οι ασθενείς χρησιμοποίησαν ένα ICS (Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές) με ή χωρίς LABA για τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν την επίσκεψη 1. Στη μελέτη HZA106837 όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον έναν παροξυσμό για την αντιμετώπιση του οποίου χρειάστηκε θεραπεία με από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά το έτος πριν από την επίσκεψη 1. Στη μελέτη HZA106827 χρονικής διάρκειας 12 εβδομάδων αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων [n=201] και της FF 92 μικρογραμμαρίων [n=205]) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, [n=203], όλα εκ των οποίων χορηγήθηκαν άπαξ ημερησίως. Στη μελέτη HZA106829 διάρκειας 24 εβδομάδων αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμαρίων [n=197] και FF 184 μικρογραμμαρίων [n=194]) και τα δύο χορηγούμενα άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με τη δις ημερησίως χορηγούμενη FP 500 μικρογραμμαρίων [n=195].

Στις μελέτες HZA106827/HZA106829 τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η μεταβολή στον κατώτατο (προ-βρογχοδιασταλτικού και προ-δόσης) FEV₁ κατά το τέλος της περιόδου θεραπείας σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς στην κλινική επίσκεψη σε όλους τους ασθενείς και ο σταθμισμένος μέσος διαδοχικός FEV₁ μέσα σε 0-24 ώρες από τη χορήγηση της δόσης που υπολογίστηκε σε ένα υποσύνολο ασθενών κατά το τέλος της περιόδου θεραπείας. Η μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ. Τα αποτελέσματα για τα κύρια και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε αυτές τις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 – Αποτελέσματα κύριων και βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στις μελέτες HZA106827 και HZA106829

Αρ. Μελέτης	HZA106829		HZA106827	
Θεραπευτική Δόση FF/VI*(μικρογραμμάρια)	FF/VI 184/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι FF 184 Άπαξ Ημερησίως	FF/VI 184/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι FP 500 Δις Ημερησίως	FF/VI 92/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι FF 92 Άπαξ Ημερησίως	FF/VI 92/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου Άπαξ Ημερησίως
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς του κατώτατου FEV₁ Προώθηση της Τιμής της Τελευταίας Παρατήρησης (LOCF)				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Σταθμισμένος Μέσος Διαδοχικός FEV₁ σε περίοδο 0-24 ώρες μετά τη δόση				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς του Ποσοστού 24-ωρων Περιόδων Χωρίς Θεραπεία Διάσωσης				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς του Ποσοστού των 24-ωρων Περιόδων Χωρίς Συμπτώματα				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς της Μέγιστης Εκπνευστικής Ροής ΠΜ				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς της Μέγιστης Εκπνευστικής Ροής ΜΜ				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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 = φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη

Η μελέτη HZA106837 ήταν ποικίλης θεραπευτικής διάρκειας (από τουλάχιστον 24 εβδομάδες έως 76 εβδομάδες το μέγιστο με την πλειοψηφία των ασθενών να έχουν λάβει θεραπεία για τουλάχιστον 52 εβδομάδες). Στη μελέτη HZA106837 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε άπαξ ημερησίως λήψη είτε φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμάρια [n=1009] είτε FF 92 μικρογραμμάρια [n=1010]. Στη μελέτη HZA106837 το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση σοβαρού παροξυσμού άσθματος. Ως σοβαρός παροξυσμός άσθματος ορίστηκε η επιδείνωση του άσθματος για την οποία απαιτείται η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες ή η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία του ασθενούς ή η επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω άσθματος για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτήθηκε χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή του κατώτατου FEV₁ από την τιμή αναφοράς αξιολογήθηκε επίσης ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Στη μελέτη HZA106837 ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρού παροξυσμού άσθματος σε ασθενείς που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμάτων μειώθηκε κατά 20% σε σύγκριση με τη FF 92 μικρογραμμάτων μεμονωμένα (αναλογία κινδύνου 0.795, p=0.036 95% CI 0.642, 0.985). Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρών παροξυσμών άσθματος ανά ασθενή ανά έτος ήταν 0.19 στην ομάδα της FF 92 μικρογραμμάτων (περίπου 1 κάθε 5 έτη) και 0.14 στην ομάδα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμάτων (περίπου 1 κάθε 7 έτη). Η αναλογία του ποσοστού

των παροξυσμών για τη φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρίων έναντι της FF 92 μικρογραμμαρίων ήταν 0.755 (95% CI 0.603, 0.945). Αυτό αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 25% του ποσοστού εμφάνισης σοβαρών παροξυσμών άσθματος για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρίων σε σχέση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων ($p=0.014$). Η 24-ωρη βρογχοδιασταλτική δράση της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης διατηρήθηκε καθ' όλη την περίοδο θεραπείας διάρκειας ενός έτους χωρίς στοιχεία απώλειας της αποτελεσματικότητας (απουσία ταχυφυλαξίας). Η φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92 /22 μικρογραμμαρίων επέδειξε σταθερά βελτιώσεις στον κατώτατο FEV₁ από 83 mL έως 95 mL κατά τις εβδομάδες 12, 36 και 52 και στο Καταληκτικό σημείο σε σχέση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων ($p<0.001$ 95% CI 52, 126 mL στο Καταληκτικό σημείο). Το σαράντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών στην ομάδα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων ήταν καλά ελεγχόμενοι ($ACQ7 \leq 0.75$) στο τέλος της θεραπείας σε σχέση με το 36% των ασθενών στην ομάδα της FF 92 μικρογραμμαρίων ($p<0.001$ 95% CI 1.23, 1.82).

Μελέτες έναντι συνδυασμών σαλμετερόλης/προπιονικής φλουτικαζόνης

Σε μία μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων (HZA113091) σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με μη ελεγχόμενο εμμένον άσθμα, τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρίων χορηγούμενη άπαξ ημερησίως το βράδυ όσο και ο συνδυασμός σαλμετερόλης/FP 50/250 μικρογραμμαρίων χορηγούμενος δις ημερησίως επέδειξαν βελτιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Οι προσαρμοσμένες μέσες θεραπευτικές αυξήσεις από την έναρξη του σταθμισμένου μέσου FEV₁ μέσα σε 0-24 ώρες των 341 mL (φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη) και των 377 mL (σαλμετερόλη/FP) κατέδειξαν μία συνολική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας σε διάστημα 24 ωρών και για τις δύο θεραπείες. Η προσαρμοσμένη μέση θεραπευτική διαφορά των -37 mL μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.162$). Για τον κατώτατο FEV₁ οι ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης επέτυχαν μέση διαφορά LS από την τιμή αναφοράς 281 mL και οι ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού σαλμετερόλης/FP επέτυχαν μεταβολή 300 mL, (η διαφορά στην προσαρμοσμένη μέση μεταβολή των -19 mL (95% CI:-0.073, 0.034) δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.485$).

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, μελέτη 24 εβδομάδων (201378) διεξήχθη για να αποδειχθεί η μη κατωτερότητα (χρησιμοποιώντας ένα περιθώριο -100 mL για τον κατώτατο FEV₁) φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως με σαλμετερόλη/FP 50/250 μικρογραμμαρίων δις ημερησίως σε ενήλικες και εφήβους των οποίων το άσθμα ήταν καλά ελεγχόμενο μετά από 4 εβδομάδες αγωγής με ανοικτή σαλμετερόλη/FP 50/250 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα ($N = 1504$). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε άπαξ ημερησίως FF/VI διατήρησαν την πνευμονική λειτουργία συγκριτικά με εκείνα που τυχαιοποιήθηκαν σε δις ημερησίως σαλμετερόλη/FP [διαφορά στον κατώτατο FEV₁ + 19 mL (95% CI: -11, 49)].

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκριτικές μελέτες έναντι σαλμετερόλης/FP ή έναντι άλλων συνδυασμών ICS/LABA που να συγκρίνουν κατάλληλα τις επιδράσεις στους παροξυσμούς του άσθματος.

Μονοθεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων (FFA112059) αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης FF 92 μικρογραμμαρίων [$n= 114$] και της δις ημερησίως FP 250 μικρογραμμαρίων [$n=114$] έναντι εικονικού φαρμάκου [$n=115$] σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με εμμένον άσθμα. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει σταθερή δόση ενός ICS για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την επίσκεψη 1 (επίσκεψη προκαταρκτικής αξιολόγησης) και η χρήση LABA δεν επιτρεπόταν εντός 4 εβδομάδων από την επίσκεψη 1. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στον κατώτατο (προ-βρογχοδιασταλτικού και προ-δόσης) FEV₁ κατά το τέλος της περιόδου θεραπείας σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς στην κλινική επίσκεψη. Η μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά την περίοδο θεραπείας των 24 εβδομάδων ήταν δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ. Στο χρονικό σημείο των 24 εβδομάδων, η FF και η FP αύξησαν τον κατώτατο FEV₁ έναντι του εικονικού

φαρμάκου κατά 146 mL (95% CI 36, 257 mL, $p=0.009$) και 145 mL (95% CI 33, 257 mL, $p=0.011$) αντίστοιχα. Τόσο η FF όσο και η FP αύξησαν το ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά 14.8% (95% CI 6.9, 22.7, $p<0.001$) και 17,9% (95% CI 10.0, 25.7, $p<0.001$) αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη πρόκλησης με αλλεργιογόνο

Η βρογχοπροστατευτική επίδραση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων στην πρώιμη και όψιμη ασθματική αντίδραση σε εισπνεόμενο αλλεργιογόνο αξιολογήθηκε σε μία επαναλαμβανόμενης δόσης, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διασταυρούμενη μελέτη τεσσάρων κατευθύνσεων (HZA113126) σε ασθενείς με ήπιο άσθμα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων, FF 92 μικρογραμμαρίων, βιλαντερόλης 22 μικρογραμμαρίων ή εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως για 21 ημέρες και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε πρόκληση με αλλεργιογόνο 1 ώρα μετά την τελευταία δόση. Το αλλεργιογόνο ήταν ακάρεα οικιακής σκόνης, χνούδι από γάτα ή γύρη σημύδας και η επιλογή έγινε με βάση τις ατομικές προκαταρκτικές εξετάσεις. Διαδοχικές μετρήσεις του FEV₁ συγκρίθηκαν με τις τιμές πριν την πρόκληση με αλλεργιογόνο που ελήφθησαν μετά από εισπνοή φυσιολογικού ορού (τιμή αναφοράς). Συνολικά, οι μεγαλύτερες επιδράσεις στην πρώιμη ασθματική αντίδραση παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων σε σύγκριση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων ή τη βιλαντερόλη 22 μικρογραμμαρίων μεμονωμένα. Τόσο ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων όσο και η FF 92 μικρογραμμαρίων ουσιαστικά εξουδετέρωσαν την όψιμη ασθματική αντίδραση σε σύγκριση με τη βιλαντερόλη μεμονωμένα. Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων παρείχε σημαντικά μεγαλύτερη προστασία έναντι της επαγόμενης από το αλλεργιογόνο βρογχικής υπερ-αντιδραστικότητας σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες FF και βιλαντερόλης όπως αξιολογήθηκε την Ημέρα 22 με πρόκληση μεταχολίνης.

Μελέτη βρογχοπροστατευτικής δράσης και επίδρασης στον HPA-άξονα

Οι βρογχοπροστατευτικές δράσεις και οι επιδράσεις στον HPA-άξονα της FF έναντι της FP ή της βουδεσονίδης (BUD) αξιολογήθηκαν σε μια κλιμακούμενη μελέτη επαναληπτικής δόσης, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, crossover (203162) σε 54 ενήλικες με ιστορικό άσθματος, που χαρακτηρίζονταν από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και FEV₁ $\geq 65\%$ του προβλεπόμενου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία ή δύο περιόδους θεραπείας, που περιλάμβαναν πέντε φάσεις κλιμάκωσης δόσης 7 ημερών FF (25, 100, 200, 400, 800 μικρογραμμάρια/ημέρα), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 μικρογραμμάρια/ημέρα), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 μικρογραμμάρια/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από κάθε φάση κλιμάκωσης δόσης, εκτιμήθηκε η βρογχοπροστασία μέσω υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών στην πρόκληση αδενοσίνης-5'-μονοφωσφορικού (AMP) (προκλητική συγκέντρωση που προκαλεί μείωση $\geq 20\%$ στο FEV₁ [AMP PC20]) και 24ωρη σταθμισμένη μέση κορτιζόλη πλάσματος.

Σε όλο το εύρος των εγκεκριμένων θεραπευτικών δόσεων για το άσθμα, οι τιμές της AMP PC20 (mg/mL) και της καταστολής κορτιζόλης (%) ήταν 81 έως 116 mg/mL και 7% έως 14% για FF (100 έως 200 μικρογραμμάρια/ημέρα), 20 έως 76 mg/mL και 7% έως 50% για FP (200 έως 2.000 μικρογραμμάρια/ημέρα) και 24 έως 54 mg/mL και 13% έως 44% για BUD (400 έως 1.600 μικρογραμμάρια/ημέρα), αντίστοιχα.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της ΧΑΠ συμπεριελάμβανε μία μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων (HZA113107), δύο μελέτες διάρκειας 6 μηνών (HZA112206, HZA112207), δύο μελέτες διάρκειας ενός έτους (HZA102970, HZA102871) και μία μελέτη διάρκειας >1 έτους (SUMMIT). Αυτές ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κλινική διάγνωση ΧΑΠ. Σε αυτές τις μελέτες συμπεριελήφθησαν μετρήσεις της πνευμονικής λειτουργίας, της δύσπνοιας και των μέτριων και σοβαρών παροξυσμών.

Μελέτες διάρκειας έξι μηνών

Οι μελέτες HZC112206 και HZC112207 ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων διάρκειας 24 εβδομάδων μελέτες, στις οποίες συγκρίθηκε η επίδραση του συνδυασμού με τη βιλαντερόλη και τη FF μεμονωμένα, καθώς και το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη HZC112206 αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 46/22 μικρογραμμαρίων [n=206] και φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων [n=206]) σε σύγκριση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων [n=206], τη βιλαντερόλη 22 μικρογραμμαρίων [n=205] και το εικονικό φάρμακο [n = 207], όλα εκ των οποίων χορηγούνταν άπαξ ημερησίως. Στη μελέτη HZC112207 αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων [n=204] και φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμαρίων [n=205] σε σύγκριση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων [n=204], FF 184 μικρογραμμαρίων [n=203]) τη βιλαντερόλη 22 μικρογραμμαρίων [n=203] και το εικονικό φάρμακο [n = 205], όλα εκ των οποίων χορηγούνταν άπαξ ημερησίως.

Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 10 πακέτα- έτη, ποσοστό FEV₁/FVC μετά από σαλβουταμόλη μικρότερο από ή ίσο με 0,70, προβλεπόμενο FEV₁ μετά από σαλβουταμόλη μικρότερο από ή ίσο με 70% και να έχουν βαθμολογία σύμφωνα με την Κλίμακα Δύσπνοιας του Συμβουλίου Ιατρικών Ερευνών (mMRC) ≥ 2 (κλίμακα 0-4) κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση. Κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση, ο μέσος προβλεπόμενος FEV₁ πριν από βρογχοδιασταλτικό ήταν 42.6% και 43.6% και η μέση αναστρεψιμότητα ήταν 15.9% και 12.0% στη μελέτη HZC112206 και HZC112207, αντίστοιχα. Τα πρόσθετα κύρια καταληκτικά σημεία και στις δύο μελέτες ήταν ο σταθμισμένος μέσος FEV₁ από μηδέν έως 4 ώρες μετά τη δόση την Ημέρα 168 και η μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον κατώτατο FEV₁ προ-δόσης την Ημέρα 169.

Σε μία ενιαία ανάλυση και των δύο μελετών, ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης των 92/22 μικρογραμμαρίων επέδειξε κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία. Την Ημέρα 169 ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης των 92/22 μικρογραμμαρίων και η βιλαντερόλη αύξησαν τον προσαρμοσμένο μέσο κατώτατο FEV₁ κατά 129 mL (95% CI: 91, 167 mL, p<0.001) και 83 mL (95% CI: 46, 121 mL, p<0.001) αντίστοιχα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης των 92/22 μικρογραμμαρίων αύξησε τον κατώτατο FEV₁ κατά 46 mL σε σχέση με τη βιλαντερόλη (95% CI: 8, 83 mL, p= 0.017). Την Ημέρα 168 ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης των 92/22 μικρογραμμαρίων και η βιλαντερόλη αύξησαν τον προσαρμοσμένο μέσο σταθμισμένο μέσο FEV₁ μέσα σε 0-4 ώρες κατά 193 mL (95% CI: 156, 230 mL, p<0.001) και 145 mL (95% CI: 108, 181 mL, p<0.001) αντίστοιχα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων αύξησε τον προσαρμοσμένο μέσο σταθμισμένο μέσο FEV₁ μέσα σε 0-4 ώρες κατά 148 ml σε σχέση με τη FF μεμονωμένα (95% CI: 112, 184 mL, p< 0.001).

Μελέτες διάρκειας 12 μηνών

Οι HZC102970 και HZC102871 ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων στις οποίες συγκρίθηκε η επίδραση των άπαξ χορηγούμενων συνδυασμών φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμαρίων, φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων και φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 46/22 μικρογραμμαρίων με τη βιλαντερόλη 22 μικρογραμμαρίων, στο ετήσιο ποσοστό εμφάνισης μέτριων/σοβαρών παροξυσμών σε ασθενείς με ΧΑΠ με ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 10 πακέτα- έτη και αναλογία FEV₁/FVC μετά από σαλβουταμόλη μικρότερη από ή ίση με 0.70, προβλεπόμενο FEV₁ μετά από σαλβουταμόλη μικρότερο από ή ίσο με 70% και τεκμηριωμένο ιστορικό εμφάνισης ≥ 1 παροξυσμού της ΧΑΠ για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτήθηκε χορήγηση αντιβιοτικών και/ή από του στόματος κορτικοστεροειδών ή ενδονοσοκομειακή νοσηλεία στους 12 μήνες πριν την επίσκεψη 1. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ετήσιο ποσοστό εμφάνισης μέτριων και σοβαρών παροξυσμών. Ως μέτριος/σοβαρός παροξυσμός ορίστηκε η επιδείνωση των συμπτωμάτων για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε θεραπεία με από του στόματος κορτικοστεροειδή και/ή αντιβιοτικά ή ενδονοσοκομειακή νοσηλεία του ασθενούς. Και στις δύο μελέτες υπήρχε μία προκαταρκτική περίοδος διάρκειας 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία ανοικτής επισημάνσης με συνδυασμό σαλμετερόλης/FP 50/250 μικρογραμμαρίων δις ημερησίως για την τυποποίηση της φαρμακοθεραπείας της ΧΑΠ και τη σταθεροποίηση της νόσου πριν την τυχαιοποίηση στο τυφλοποιημένο φάρμακο της μελέτης για 52 εβδομάδες. Πριν από την

προκαταρκτική περίοδο, οι ασθενείς διέκοψαν τη χρήση προγενέστερης θεραπείας για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ εκτός από τα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χρήση εισπνεόμενων μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών (β₂-αγωνιστές και αντιχολινεργικά), προϊόντων συνδυασμού ιπρατροπίου/σαλβουταμόλης, από του στόματος β₂-αγωνιστών και σκευασμάτων θεοφυλλίνης. Η χρήση από του στόματος κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών επιτρεπόταν για την οξεία αντιμετώπιση των παροξυσμών της ΧΑΠ με ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες χρήσης. Οι ασθενείς χρησιμοποίησαν τη σαλβουταμόλη κατ' επήκκληση καθ' όλη τη διάρκεια των μελετών.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η θεραπεία με τον άπαξ ημερησίως χορηγούμενο συνδυασμό φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων οδήγησε σε χαμηλότερο ετήσιο ποσοστό εμφάνισης μέτριων/σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ σε σχέση με τη βιλαντερόλη (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Ανάλυση Ποσοστών Παροξυσμού μετά από 12 μήνες θεραπείας

Καταληκτικό σημείο	HZC102970		HZC102871		HZC102970 και HZC102871 συγκεντρωτικά	
	βιλαντερόλη (n=409)	φουροϊκή φλουτিকাζόνη βιλαντερόλη 92/22 (n=403)	βιλαντερόλη (n=409)	φουροϊκή φλουτিকাζόνη βιλαντερόλη 92/22 (n=403)	βιλαντερόλη (n=818)	φουροϊκή φλουτিকাζόνη βιλαντερόλη 92/22 (n=806)
Μέτριοι και σοβαροί παροξυσμοί						
Προσαρμοσμένο μέσο ετήσιο ποσοστό	1.14	0.90	1.05	0.70	1.11	0.81
Αναλογία έναντι VI 95% CI Τιμή p % μείωσης (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)
Απόλυτη διαφορά στον αριθμό ανά έτος έναντι VI 95% CI		0.24 (0.03, 0.41)		0.36 (0.20, 0.48)		0.30 (0.18, 0.41)
Χρόνος έως τον πρώτο παροξυσμό Αναλογία κινδύνου (95% CI) % μείωση του κινδύνου		0.80 (0.66, 0.99) 20		0.72 (0.59, 0.89) 28		0.76 (0.66, 0.88) 24
Τιμή p		0.036		0.002		p<0.001

Σε μία ενιαία ανάλυση των μελετών HZC102970 και HZC102871 την εβδομάδα 52 παρατηρήθηκε μία βελτίωση κατά τη σύγκριση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων έναντι της βιλαντερόλης 22 μικρογραμμαρίων στον προσαρμοσμένο μέσο κατώτατο FEV₁ (42 mL 95% CI: 19, 64 mL, p<0.001). Η βρογχοδιασταλτική δράση διάρκειας 24 ωρών του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης διατηρήθηκε από την πρώτη δόση καθ' όλη την περίοδο θεραπείας διάρκειας ενός έτους χωρίς στοιχεία απώλειας της αποτελεσματικότητας (απουσία ταχυφυλαξίας).

Συνολικά και από τις δύο μελέτες, 2009 (62%) ασθενείς είχαν καρδιαγγειακό ιστορικό/παράγοντες κινδύνου κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού ιστορικού/παράγοντων κινδύνου ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας, με τους ασθενείς να πάσχουν συχνότερα από υπέρταση (46%), ακολουθούμενη από υπερχοληστερολαιμία (29%) και σακχαρώδη διαβήτη (12%). Παρατηρήθηκαν παρόμοιες επιδράσεις στη μείωση της εμφάνισης μέτριων και σοβαρών παροξυσμών σε αυτή την υποομάδα σε σύγκριση με το συνολικό πληθυσμό. Στους ασθενείς με καρδιαγγειακό ιστορικό/παράγοντες κινδύνου, ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερο ετήσιο ποσοστό εμφάνισης μέτριων/σοβαρών παροξυσμών της ΧΑΠ σε σχέση με τη βιλαντερόλη (προσαρμοσμένο μέσο ετήσιο ποσοστό 0.83 και 1.18 αντίστοιχα, 30% μείωση (95% CI 16, 42%, $p<0.001$)). Βελτιώσεις στον προσαρμοσμένο μέσο κατώτατο FEV₁ σε αυτή την υποομάδα παρατηρήθηκαν επίσης την Εβδομάδα 52 κατά τη σύγκριση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων έναντι της βιλαντερόλης 22 μικρογραμμαρίων (44 mL 95% CI: 15, 73 mL, ($p=0.003$)).

Μελέτες διάρκειας > 1 έτους

Η μελέτη SUMMIT ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση που είχε στην επιβίωση η θεραπεία με φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρία, έναντι του εικονικού φαρμάκου, σε 16.485 συμμετέχοντες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο σημείο καρδιαγγειακών επεισοδίων (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια κατά τη θεραπεία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο).

Πριν από την τυχαιοποίηση, οι συμμετέχοντες έπρεπε να διακόψουν τα προηγούμενα φάρμακα που χρησιμοποιούσαν για τη ΧΑΠ κατά την έναρξη, τα οποία περιλάμβαναν βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης συν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (28%), βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης ως μονοθεραπεία (11%) και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ως μονοθεραπεία (4%). Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιούνταν για να λάβουν φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρία, φουροϊκή φλουτিকাζόνη 92 μικρογραμμαρία, βιλαντερόλη 22 μικρογραμμαρία ή εικονικό φάρμακο και λάμβαναν τη θεραπεία για ένα μέσο διάστημα 1,7 ετών (SD = 0,9 έτη).

Οι συμμετέχοντες είχαν μέτρια ΧΑΠ (μέσο ποσοστό FEV₁ μετά το βρογχοδιασταλτικό κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση 60% [SD = 6%]) και ιστορικό ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Στους 12 μήνες πριν από τη μελέτη, το 61% των συμμετεχόντων δεν ανέφεραν παροξυσμούς της ΧΑΠ και το 39% των συμμετεχόντων ανέφεραν ≥ 1 μέτριο/βαρύ παροξυσμό της ΧΑΠ.

Η θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας είχε ως εξής: φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλη 6,0%, εικονικό φάρμακο 6,7%, φουροϊκή φλουτিকাζόνη 6,1% και βιλαντερόλη 6,4%. Η προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας ανά 100 έτη ασθενών (%/έτος) ήταν: φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλη 3,1 %/έτος, εικονικό φάρμακο 3,5 %/έτος, φουροϊκή φλουτিকাζόνη 3,2 %/έτος και βιλαντερόλη 3,4 %/έτος. Ο κίνδυνος θνητότητας δεν διέφερε σημαντικά με τη φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR 0,88, 95% CI: 0,74 έως 1,04, $p=0,137$), τη φουροϊκή φλουτিকাζόνη (HR 0,96, 95% CI: 0,81 έως 1,15, $p=0,681$) ή τη βιλαντερόλη (HR 0,91, 95% CI: 0,77 έως 1,09, $p=0,299$).

Ο κίνδυνος του σύνθετου καρδιαγγειακού συμβάντος δεν διέφερε σημαντικά με τη φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR 0,93, 95% CI: 0,75 έως 1,14), τη φουροϊκή φλουτিকাζόνη (HR 1,03, 95% CI: 0,83 έως 1,28) ή τη βιλαντερόλη (HR 0,94, 95% CI: 0,76 έως 1,16).

Μελέτες έναντι συνδυασμών σαλμετερόλης/προπιονικής φλουτিকাζόνης

Σε μία μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων (HZC113107) σε ασθενείς με ΧΑΠ τόσο ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων χορηγούμενος άπαξ ημερησίως το πρωί όσο και ο συνδυασμός σαλμετερόλης/FP 50/500 μικρογραμμαρίων χορηγούμενος δις ημερησίως επέδειξαν βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Οι προσαρμοσμένες μέσες θεραπευτικές

αυξήσεις από την έναρξη στον σταθμισμένο μέσο FEV₁ μέσα σε χρονικό διάστημα 0-24 ώρες των 130 mL (φουροϊκή φλουטיκαζόνη/βιλαντερόλη) και των 108 mL (σαλμετερόλη/FP) κατέδειξαν μία συνολική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας σε διάστημα 24 ωρών και για τις δύο θεραπείες. Η προσαρμοσμένη μέση θεραπευτική διαφορά των 22 mL (95% CI: -18, 63 mL) μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.282). Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς του κατώτατου FEV₁ την Ημέρα 85 ήταν 111 mL στην ομάδα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης και 88 mL στην ομάδα του συνδυασμού σαλμετερόλης/FP. Η διαφορά των 23 mL (95% CI: -20, 66) μεταξύ των ομάδων θεραπείας δεν ήταν κλινικά ή στατιστικά σημαντική (p=0.294).

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκριτικές μελέτες έναντι του συνδυασμού σαλμετερόλης/FP ή έναντι άλλων καθιερωμένων βρογχοδιασταλτικών για να συγκρίνουν κατάλληλα τις επιδράσεις στους παροξυσμούς της ΧΑΠ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Άσθμα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης (FF)/βιλαντερόλης (VI) χορηγούμενου άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με την FF χορηγούμενη άπαξ ημερησίως στη θεραπεία του άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 5-11 ετών, αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική κλινική δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων και περιόδου παρακολούθησης 1 εβδομάδας (HZA107116) στην οποία συμμετείχαν 673 ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα, που ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Όλα τα άτομα είχαν σταθερή θεραπεία άσθματος [εισπνεόμενο βήτα-αγωνιστή βραχείας δράσης ή μουςκαρινικό ανταγωνιστή βραχείας δράσης συν εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ICS)] για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την Επίσκεψη 1. Οι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί (δηλ. παρέμειναν μη ελεγχόμενοι) στην υπάρχουσα θεραπεία άσθματος.

Τα άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 46/22 μικρογραμμάρια (337 ασθενείς) ή φουροϊκή φλουτικαζόνη 46 μικρογραμμάρια (336 ασθενείς). Δύο ασθενείς, ένας σε κάθε σκέλος, δεν αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητά.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή από την τιμή αναφοράς, με μέσο όρο στις εβδομάδες 1 έως 12 της περιόδου θεραπείας, στην πρωινή εκπνευστική ροή (PEF) πριν από τη χορήγηση της δόσης (δηλ. κατώτερη τιμή), που καταγράφηκε καθημερινά μέσω ηλεκτρονικού ημερολογίου του ασθενούς (διαφορά μεταξύ συνδυασμού FF/VI και FF). Η μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ για τον πληθυσμό 5-11 ετών.

Δεν υπήρχαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ FF/VI 46/22 μικρογραμμάρια και FF 46 μικρογραμμάρια (Πίνακας 3). Δεν εντοπίστηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης.

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης HZA107116, επισημάνθηκαν ανησυχίες σχετικά με τη διεξαγωγή της μελέτης σε δύο κέντρα, που αφορούσαν συνολικά 4 τυχαιοποιημένους ασθενείς (FF/VI 46/22 μικρογραμμάρια n= 1, FF 46 μικρογραμμάρια n= 3). Πραγματοποιήθηκε post-hoc συμπληρωματική ανάλυση με εξαίρεση των 4 αυτών ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης (Πίνακας 3) συμφωνούν με αυτά της προκαθορισμένης ανάλυσης.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα πρωτευόντων και δευτερευόντων με στατιστική ισχύ καταληκτικών σημείων (post-hoc συμπληρωματική ανάλυση)

Εβδομάδες 1 έως 12	Φουροϊκή φλουτικαζόνη /Βιλαντερόλη* n=335	Φουροϊκή φλουτικαζόνη* n=332
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς στην Πρωινή PEF (L/min)		
LS Μέση Μεταβολή (SE)	12.1 (1.86)	8.6 (1.87)
Θεραπευτική διαφορά (FF/VI vs FF) (95% CI), τιμή p	3.5 (-1.7, 8.7), p=0.188	
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ		
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς του Ποσοστού 24-ωρων Περιόδων Χωρίς Θεραπεία Διάσωσης		
LS Μέση Μεταβολή (SE)	27.1 (1.75)	26.0 (1.76)
Θεραπευτική διαφορά (FF/VI vs FF) (95% CI), τιμή p	1.1 (-3.8, 6.0), p=0.659	

*Οι ασθενείς λάμβαναν FF/VI 46/22 μικρογραμμάρια OD έναντι FF 46 μικρογραμμάρια OD
OD = Άπαξ ημερησίως, LS = ελάχιστα τετράγωνα, SE = τυπικό σφάλμα, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, n = αριθμός συμμετεχόντων στην ανάλυση (Όλα τα ITT: 337 για FF/VI και 336 για FF)

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Relvar Ellipta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης και βιλαντερόλης όταν χορηγείται με εισπνοή ως φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη ήταν κατά μέσο όρο 15.2% και 27.3%, αντίστοιχα. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης ήταν χαμηλή, κατά μέσο όρο 1.26% και <2%, αντίστοιχα. Λόγω αυτής της χαμηλής από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας, η συστηματική έκθεση για τη φουροϊκή φλουτικαζόνη και τη βιλαντερόλη μετά από εισπνεόμενη χορήγηση οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απορρόφηση του εισπνεόμενου μέρους της δόσης που παρέχεται στον πνεύμονα.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και τη βιλαντερόλη κατανέμονται εκτεταμένα με μέσο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 661 L και 165 L, αντίστοιχα. Τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και η βιλαντερόλη έχουν χαμηλή συσχέτιση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η *in vitro* σύνδεση της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν υψηλή, κατά μέσο όρο >99.6% και 93.9%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στην έκταση της *in vitro* σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η φουροϊκή φλουτικαζόνη και τη βιλαντερόλη είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), ωστόσο, η συγχρήγηση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης με αναστολείς της P-gp θεωρείται απίθανο να μεταβάλει τη συστηματική έκθεση στη φουροϊκή φλουτικαζόνη ή τη βιλαντερόλη καθώς και τα δύο μόρια απορροφούνται καλά.

Βιομετασχηματισμός

Βάσει *in vitro* δεδομένων, οι κύριες οδοί μεταβολισμού της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης στον άνθρωπο μεσολαβούνται κυρίως από το CYP3A4.

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω υδρόλυσης της S-φθορομεθυλο-καρβοθειϊκής ομάδας σε μεταβολίτες με σημαντικά μειωμένη κορτικοστεροειδική δράση. Η βιλαντερόλη μεταβολίζεται κυρίως με Ο-απαλκυλίωση σε μία σειρά μεταβολιτών με σημαντικά μειωμένη β_1 - και β_2 -αγωνιστική δράση.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φουροϊκή φλουτικαζόνη αποβλήθηκε στον άνθρωπο κυρίως μέσω μεταβολισμού, με τους μεταβολίτες να αποβάλλονται σχεδόν αποκλειστικά στα κόπρανα, με <1% της ανακτώμενης ραδιενεργού δόσης να αποβάλλεται στα ούρα.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η βιλαντερόλη αποβλήθηκε κυρίως μέσω μεταβολισμού ακολουθούμενου από αποβολή των μεταβολιτών στα ούρα και στα κόπρανα κατά περίπου 70% και 30% της ραδιενεργού δόσης αντίστοιχα σε μία μελέτη με ραδιοσημασμένο παράγοντα στον άνθρωπο που διενεργήθηκε με χορήγηση από του στόματος. Ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής αποβολής της βιλαντερόλης στο πλάσμα που προέκυψε μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη χορήγηση συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης ήταν, κατά μέσο όρο, 2.5 ώρες. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής για τη συσσώρευση της βιλαντερόλης, όπως καθορίζεται από την εισπνεόμενη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων της βιλαντερόλης 25 μικρογραμμαρίων, είναι 16.0 ώρες σε ασθενείς με άσθμα και 21.3 ώρες σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν συνιστώμενες προσαρμογές δόσης στους εφήβους (12 ετών ή μεγαλύτερους).

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης έχει μελετηθεί σε παιδιά από 5 έως 11 ετών, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2). Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Οι επιδράσεις της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης προσδιορίστηκαν σε μελέτες φάσης III της ΧΑΠ και του άσθματος. Δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης της ηλικίας (12 έως 84 ετών) στη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης σε ασθενείς με άσθμα.

Δεν υπήρχε ένδειξη επίδρασης της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτικαζόνης σε ασθενείς με ΧΑΠ ενώ παρατηρήθηκε αύξηση (37%) της AUC₍₀₋₂₄₎ της βιλαντερόλης στο φάσμα των ηλικιών από 41 έως 84 έτη που υποβλήθηκε σε παρατήρηση. Για ένα ηλικιωμένο ασθενή (ηλικίας 84 ετών) με χαμηλό σωματικό βάρος (35 kg) η AUC₍₀₋₂₄₎ της βιλαντερόλης αναμένεται να είναι 35% μεγαλύτερη από την εκτιμώμενη τιμή του πληθυσμού (ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας 60 ετών και σωματικού βάρους 70 kg), ενώ η C_{max} ήταν αμετάβλητη. Αυτές οι διαφορές θεωρείται απίθανο να έχουν κλινική σημασία.

Δεν υπάρχουν συστάσεις για προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με άσθμα και σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μία κλινική φαρμακολογική μελέτη του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης έδειξε ότι η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min) δεν οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη έκθεση στη φουροϊκή φλουτικαζόνη ή τη βιλαντερόλη ούτε σε πιο αξιοσημείωτες συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών ή των β_2 -αγωνιστών σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι επιδράσεις της αιμοδιύλισης δεν έχουν μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης για 7 ημέρες παρατηρήθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη φουροϊκή φλουτিকাζόνη (έως και τρεις φορές όπως μετράται με την $AUC_{(0-24)}$) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας A, B ή C κατά Child-Pugh) σε σχέση με υγιή άτομα. Η αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη φουροϊκή φλουτিকাζόνη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh, φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμάρια) σχετίστηκε με μέση μείωση της κορτιζόλης ορού κατά 34% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η ομαλοποιημένη ως προς τη δόση συστηματική έκθεση στη φουροϊκή φλουτিকাζόνη ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh).

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης για 7 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη συστηματική έκθεση στη βιλαντερόλη (C_{max} και AUC) σε ασθενείς με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A, B ή C κατά Child-Pugh).

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης στις β-αδρενεργικές συστηματικές επιδράσεις (καρδιακή συχνότητα ή κάλιο ορού) σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βιλαντερόλη, 22 μικρογραμμάρια) ή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βιλαντερόλη, 12.5 μικρογραμμάρια) σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

Όσον αφορά τους ασθενείς με άσθμα, οι εκτιμήσεις της $AUC_{(0-24)}$ της φουροϊκής φλουτিকাζόνης σε ασθενείς από την Ανατολική Ασία, την Ιαπωνία και τη Νοτιοανατολική Ασία (12-13% των ασθενών) ήταν κατά μέσο όρο 33% έως 53% υψηλότερες σε σχέση με άλλες φυλετικές ομάδες. Ωστόσο, δεν υπήρχε ένδειξη συσχέτισης της υψηλότερης συστηματικής έκθεσης σε αυτόν τον πληθυσμό με μεγαλύτερη επίδραση στην 24-ωρη απέκκριση της κορτιζόλης στα ούρα. Κατά μέσο όρο, η C_{max} της βιλαντερόλης εκτιμάται ότι είναι 220 έως 287% μεγαλύτερη και η $AUC_{(0-24)}$ συγκρίσιμη για αυτούς τους Ασιάτες ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς από άλλες φυλετικές ομάδες. Ωστόσο, δεν υπήρχε ένδειξη ότι αυτή η μεγαλύτερη C_{max} της βιλαντερόλης οδήγησε σε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΧΑΠ, οι εκτιμήσεις της $AUC_{(0-24)}$ της φουροϊκής φλουτিকাζόνης σε ασθενείς από την Ανατολική Ασία, την Ιαπωνία και τη Νοτιοανατολική Ασία (13-14% των ασθενών) ήταν κατά μέσο όρο 23% έως 30% υψηλότερες σε σχέση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Ωστόσο, δεν υπήρχε ένδειξη συσχέτισης της υψηλότερης συστηματικής έκθεσης σε αυτόν τον πληθυσμό με μεγαλύτερη επίδραση στην 24-ωρη απέκκριση της κορτιζόλης στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της φυλετικής προέλευσης στις εκτιμήσεις των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της βιλαντερόλης σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Φύλο, σωματικό βάρος και ΔΜΣ

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη επίδρασης του φύλου, του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ (δείκτη μάζας σώματος) στη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτিকাζόνης με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεδομένων φάσης III σε 1.213 άτομα με άσθμα (712 γυναίκες) και 1.225 άτομα με ΧΑΠ (392 γυναίκες).

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη επίδρασης του φύλου, του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ στη φαρμακοκινητική της βιλαντερόλης με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 856 άτομα με άσθμα (500 γυναίκες) και 1.091 άτομα με ΧΑΠ (340 γυναίκες).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου, του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τη φουροϊκή φλουτικαζόνη ή τη βιλαντερόλη σε μη κλινικές μελέτες ήταν εκείνες που κατά κανόνα σχετίζονται είτε με κορτικοστεροειδή είτε με β₂-αγωνιστές. Η χορήγηση της φουροϊκής φλουτικαζόνης σε συνδυασμό με τη βιλαντερόλη δεν οδήγησε σε κάποια σημαντική νέα τοξικότητα.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Φουροϊκή φλουτικαζόνη

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη δεν ήταν γονοτοξική μετά από μία τυπική σειρά μελετών και δεν ήταν καρκινογόνος σε δια βίου μελέτες εισπνοών σε αρουραίους ή ποντικούς σε εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Vilanterol trifenate

Σε μελέτες γονοτοξικότητας, η βιλαντερόλη (ως alpha-phenylcinnamate) και το triphenylacetic acid δεν ήταν γονοτοξικά, γεγονός που υποδεικνύει ότι η βιλαντερόλη (ως trifenate) δεν ενέχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε συμφωνία με τα ευρήματα για άλλους β₂-αγωνιστές, σε δια βίου μελέτες εισπνοών η vilanterol trifenate είχε υπερπλαστική δράση στην αναπαραγωγική οδό θηλυκών αρουραίων και ποντικών και στην υπόφυση σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων σε αρουραίους ή ποντίκια σε εκθέσεις 1,2 ή 30 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στην ανάπτυξη

Φουροϊκή φλουτικαζόνη

Οι επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση δια εισπνοής της φουροϊκής φλουτικαζόνης σε συνδυασμό με βιλαντερόλη σε αρουραίους ήταν παρόμοιες με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί με τη φουροϊκή φλουτικαζόνη μεμονωμένα.

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια αλλά προκάλεσε καθυστέρηση της ανάπτυξης σε αρουραίους και αποβολή σε κουνέλια σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε αρουραίους σε εκθέσεις περίπου 3 φορές μεγαλύτερες από εκείνες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Vilanterol trifenate

Η vilanterol trifenate δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους. Σε μελέτες εισπνοών σε κουνέλια, η vilanterol trifenate προκάλεσε παρόμοιες επιδράσεις με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί με άλλους β₂ αγωνιστές (λυκόστομα, ανοικτά βλέφαρα, συνένωση στερνιδίων και καμπύλωση άκρων/).παθολογική στροφή). Κατά την υποδόρια χορήγηση δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε εκθέσεις 84 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και η vilanterol trifenate δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση μετά το άνοιγμα του δίσκου: 6 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Αν φυλάσσεται σε ψυγείο, η συσκευή εισπνοών θα πρέπει να αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον μία ώρα πριν από τη χρήση.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

Γράψτε την ημερομηνία που πρέπει να απορριφθεί η συσκευή εισπνοών, στο χώρο που παρέχεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία πρέπει να προστεθεί μόλις η συσκευή εισπνοών αφαιρεθεί από το δίσκο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευή εισπνοών Ellipta αποτελείται από ένα σώμα χρώματος ανοικτού γκρι, ένα κάλυμμα επιστομίου χρώματος κίτρινου και ένα δοσομετρητή, συσκευασμένα σε δίσκο από φύλλο αλουμινίου που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό από silica gel. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Η συσκευή εισπνοών είναι μία πολυσύνθετη συσκευή που αποτελείται από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, πολυοξυμεθυλένιο, τερεφθαλικό πολυβουτυλένιο, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, πολυανθρακικό και ανοξειδωτο χάλυβα.

Η συσκευή εισπνοών περιέχει δύο ταινίες κυψέλης από φύλλο αλουμινίου που περιέχουν συνολικά 14 ή 30 δόσεις (επαρκεί για 14 ή 30 ημέρες).

Συσκευασίες Συσκευών Εισπνοών των 14 ή 30 δόσεων. Πολλαπλή συσκευασία Συσκευών Εισπνοών των 3 x 30 δόσεων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/886/001

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Νοεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιουλίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/03/2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Relvar Ellipta 184 μικρογραμμάρια/22 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή σε δόσεις

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η παρεχόμενη δόση κάθε εφάπαξ εισπνοής (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο) είναι 184 μικρογραμμάρια φουροϊκής φλουטיκαζόνης και 22 μικρογραμμάρια βιλαντερόλης (ως trifenate). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 200 μικρογραμμάτων φουροϊκής φλουטיκαζόνης και 25 μικρογραμμάτων βιλαντερόλης (ως trifenate).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 25 mg λακτόζης (μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις

Λευκή κόνις σε συσκευή εισπνοών (Ellipta) χρώματος ανοικτού γκρι, με κάλυμμα επιστομίου χρώματος κίτρινου και δοσομετρητή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άσθμα

Το Relvar Ellipta ενδείκνυται για την τακτική αντιμετώπιση του άσθματος σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω στους οποίους η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος συνδυασμού (μακράς δράσης β₂-αγωνιστής και εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές) είναι κατάλληλη.

- ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και «κατ' επίκληση» εισπνεόμενους βραχείας δράσης β₂-αγωνιστές.
- ασθενείς που έχουν ήδη ελεγχθεί επαρκώς με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και με β₂-αγωνιστή μακράς δράσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Άσθμα

Οι ασθενείς με άσθμα θα πρέπει να λαμβάνουν το Relvar Ellipta στην περιεκτικότητα που περιέχει την κατάλληλη δόση φουροϊκής φλουטיκαζόνης (FF) για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε ασθενείς με άσθμα, 100 μικρογραμμάρια φουροϊκής φλουטיκαζόνης (FF) άπαξ ημερησίως ισοδυναμούν με περίπου 250 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης (FP) δύο φορές την ημέρα, ενώ 200 μικρογραμμάρια FF άπαξ ημερησίως ισοδυναμούν με περίπου 500 μικρογραμμάρια FP δύο φορές την ημέρα.

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Θα πρέπει να εξετάζεται χορήγηση αρχικής δόσης μίας εισπνοής Relvar Ellipta 92/22 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που απαιτούν μία χαμηλή έως μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε συνδυασμό με ένα μακράς δράσης β₂-αγωνιστή. Αν οι ασθενείς δεν ελέγχονται επαρκώς με το Relvar Ellipta των 92/22 μικρογραμμαρίων η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 184/22 μικρογραμμάρια, η οποία μπορεί να παρέχει πρόσθετη βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, ώστε η περιεκτικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης που λαμβάνουν να εξακολουθεί να είναι η βέλτιστη και μεταβάλλεται μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στο χαμηλότερο επίπεδο με το οποίο διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων.

Το Relvar Ellipta 184/22 μικρογραμμαρίων θα πρέπει να εξετάζεται για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που απαιτούν υψηλότερη δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε συνδυασμό με ένα μακράς δράσης β₂-αγωνιστή.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι Relvar Ellipta 184/22 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως.

Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας εντός 15 λεπτών από την εισπνοή του Relvar Ellipta.

Ωστόσο, ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι η τακτική καθημερινή χρήση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος και ότι η χρήση πρέπει να συνεχιστεί ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικός.

Εάν προκύψουν συμπτώματα κατά την περίοδο μεταξύ των δόσεων, για την άμεση ανακούφιση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας εισπνεόμενος β₂-αγωνιστής βραχείας δράσης

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Relvar Ellipta σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη του άσθματος.

Το Relvar Ellipta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτες σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη φουροϊκή φλουτικαζόνη (C_{max} και AUC) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα κορτικοστεροειδή.

Για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία η μέγιστη δόση είναι 92/22 μικρογραμμάρια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Relvar Ellipta είναι αποκλειστικά για εισπνοή από το στόμα.

Θα πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα της ημέρας κάθε μέρα.

Η τελική απόφαση σχετικά με τη χορήγηση βραδινής ή πρωινής δόσης θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Μετά την εισπνοή, οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους με νερό χωρίς να καταπιούν.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα.

Εάν φυλάσσεται σε ψυγείο, η συσκευή εισπνοών θα πρέπει να αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον μία ώρα πριν από τη χρήση.

Όταν η συσκευή εισπνοών χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, δεν υπάρχει ανάγκη ελέγχου της σωστής λειτουργίας ή ανάγκη ειδικής προετοιμασίας για τη χρήση. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι αναλυτικές οδηγίες.

Η συσκευή εισπνοών Ellipta συσκευάζεται σε ένα δίσκο που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό για μείωση της υγρασίας. Ο φακελίσκος με το αφυγραντικό πρέπει να απορρίπτεται και δεν πρέπει να ανοίγεται, να καταναλώνεται ή να εισπνέεται.

Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευεται να μην ανοίξει το δίσκο μέχρι να είναι έτοιμος να εισπνεύσει τη δόση.

Όταν η συσκευή εισπνοών αφαιρείται από το δίσκο της, θα βρίσκεται στην «κλειστή» θέση. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” πρέπει να είναι γραμμένη στην ετικέτα της συσκευής εισπνοών στο χώρο που παρέχεται. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” είναι 6 εβδομάδες από την ημερομηνία ανοίγματος του δίσκου. Μετά την ημερομηνία αυτή η συσκευή εισπνοών δεν θα πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται. Ο δίσκος μπορεί να απορριφθεί μετά το πρώτο άνοιγμα.

Οι αναλυτικές οδηγίες που ακολουθούν για τη συσκευή εισπνοών Ellipta 30 δόσεων (επαρκεί για 30 ημέρες) ισχύουν επίσης και για τη συσκευή εισπνοών Ellipta των 14 δόσεων (επαρκεί για 14 ημέρες).

Οδηγίες χρήσεως

1. Διαβάστε αυτές τις οδηγίες πριν ξεκινήσετε

Αν το κάλυμμα της συσκευής εισπνοών ανοιχτεί και κλειστεί χωρίς να εισπνευστεί το φάρμακο, η δόση θα χαθεί. Η χαμένη δόση θα παραμείνει με ασφάλεια στο εσωτερικό της συσκευής εισπνοών, αλλά δεν θα είναι πλέον διαθέσιμη για εισπνοή.

Δεν είναι δυνατή η τυχαία λήψη επιπλέον ποσότητας φαρμάκου ή διπλής δόσης με μία εισπνοή.

Δοσομετρητής

Δείχνει πόσες δόσεις φαρμάκου απομένουν στην συσκευή εισπνοών.

Πριν από την αρχική χρήση της συσκευής εισπνοών δείχνει ακριβώς 30 δόσεις.

Μετράει αντίστροφα κατά **1** κάθε φορά που ανοίγεται το κάλυμμα.

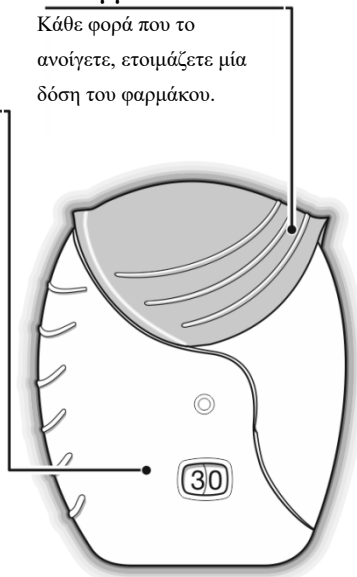
Όταν έχουν απομείνει λιγότερες από 10 δόσεις, το μισό τμήμα του δοσομετρητή εμφανίζεται κόκκινο.

Αφού χρησιμοποιήσετε την τελευταία δόση, **το μισό τμήμα του δοσομετρητή εμφανίζεται κόκκινο και αναγράφεται ο αριθμός 0**. Η συσκευή εισπνοών σας είναι πλέον άδεια.

Αν ανοίξετε το κάλυμμα μετά από αυτό, το χρώμα του δοσομετρητή θα αλλάξει από μισό κόκκινο σε όλο κόκκινο.

Κάλυμμα

Κάθε φορά που το ανοίγετε, ετοιμάζετε μία δόση του φαρμάκου.



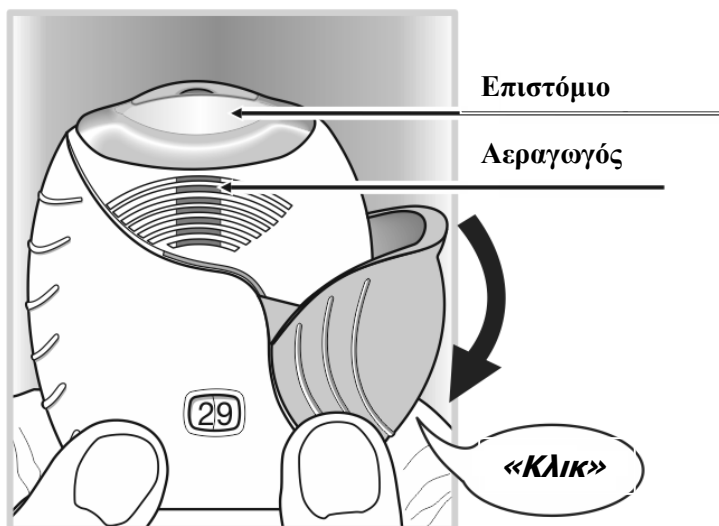
2. Προετοιμασία της δόσης

Ανοίξτε το κάλυμμα όταν είσαστε έτοιμοι να εισπνεύσετε μία δόση. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να ανακινείται.

Μετακινήστε το κάλυμμα προς τα κάτω μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ».

Το φάρμακο είναι πλέον έτοιμο για εισπνοή. Ο δοσομετρητής μετρά αντίστροφα κατά 1 για επιβεβαίωση.

Αν ο δοσομετρητής δεν μετρήσει αντίστροφα καθώς ακούγεται το «κλικ», το φάρμακο δεν θα χορηγηθεί από τη συσκευή εισπνοών και πρέπει να επιστραφεί σε ένα φαρμακοποιό για να σας συμβουλευτεί.



3. Πώς να εισπνεύσετε το φάρμακο

Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατείται μακριά από την αναπνοή του στόματος στο βαθμό που αισθάνεστε άνετα αλλά μην εκπνέετε μέσα στη συσκευή εισπνοών.

Το επιστόμιο πρέπει να τοποθετείται ανάμεσα στα χείλη και τα χείλη πρέπει να κλείνουν σφιχτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να φράζονται με τα δάχτυλά κατά τη διάρκεια της χρήσης.

- Εισπνεύστε με μία μακρά, σταθερή, βαθιά εισπνοή. Η αναπνοή πρέπει να κρατηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο (τουλάχιστον 3 4 δευτερόλεπτα).
- Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα.
- Εκπνεύστε αργά και απαλά.



Μπορεί να μην υπάρξει γεύση ή αίσθηση λήψης του φαρμάκου, ακόμη και όταν η συσκευή εισπνοών χρησιμοποιείται σωστά.

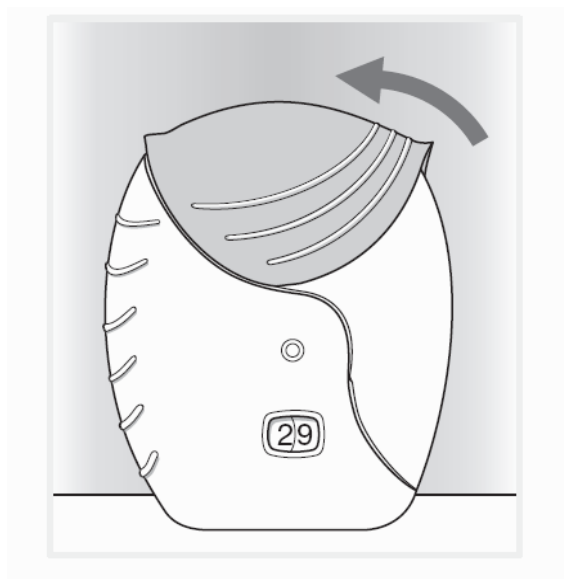
Το επιστόμιο σας συσκευής εισπνοών μπορεί να καθαριστεί χρησιμοποιώντας ένα στεγνό χαρτομάντιλο, πριν το κλείσιμο του καλύμματος.

4. Κλείστε τη συσκευή εισπνοών και ξεπλύνετε το στόμα σας

Σπρώξτε το κάλυμμα προς τα επάνω όσο περισσότερο γίνεται για να καλύψετε το επιστόμιο.

Ξεπλύνετε το στόμα σας με νερό μετά τη χρήση της συσκευής εισπνοών, μην το καταπιείτε.

Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ο ερεθισμός του στόματος ή του φάρυγγα.



4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδείνωση νόσου

Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση οξέων συμπτωμάτων άσθματος, που απαιτούν ένα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό παράγοντα. Η αυξανόμενη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση από συμπτώματα υποδηλώνει επιδείνωση του ελέγχου και οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται από ιατρό.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να σταματούν τη θεραπεία με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης για την αντιμετώπιση του άσθματος, χωρίς ιατρική επίβλεψη καθώς τα συμπτώματα μπορεί να επανεμφανιστούν μετά τη διακοπή.

Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με το άσθμα και παροξυσμοί μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης. Θα πρέπει να ζητηθεί από τους ασθενείς να συνεχίσουν τη θεραπεία αλλά να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν εκτός ελέγχου ή εάν επιδεινωθούν μετά την έναρξη της θεραπείας με Relvar Ellipta.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Μετά τη χορήγηση της δόσης μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος συνοδευόμενος από μία άμεση αύξηση του συριγμού. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Το Relvar Ellipta θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να αξιολογηθεί ο ασθενής και, αν κριθεί απαραίτητο, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Καρδιαγγειακές επιδράσεις όπως καρδιακές αρρυθμίες, π.χ. υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και έκτακτες συστολές μπορεί να παρατηρηθούν με συμπαθομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένου του Relvar Ellipta. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε συμμετέχοντες με μέτρια ΧΑΠ και ιστορικό ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς που λάμβαναν φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη έναντι αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ή ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού, θυρεοτοξίκωση, μη διορθωμένη υποκαλιαιμία ή σε ασθενείς με προδιάθεση για χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιείται η δόση των 92/22 μικρογραμμαρίων και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Συστηματικές επιδράσεις κορτικοστεροειδών

Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ιδιαίτερα αν χορηγείται σε υψηλές δόσεις για μεγάλες περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν σε σχέση με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά συνδρόμου που προσομοιάζει με σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστερημένη ανάπτυξη σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτης και γλαύκωμα και σπανιότερα μία σειρά ψυχολογικών ή συμπεριφορικών επιδράσεων συμπεριλαμβανομένων ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά).

Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτिकाζόνης/βιλαντερόλης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση ή σε ασθενείς με χρόνιες ή μη αντιμετωπιζόμενες λοιμώξεις.

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θامπή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Υπεργλυκαιμία

Έχουν υπάρξει αναφορές αυξήσεων των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις για διαφορές εντός της κατηγορίας ως προς το μέγεθος του κινδύνου πνευμονίας μεταξύ προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

Πνευμονία σε ασθενείς με άσθμα

Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς με άσθμα ήταν συχνή στην υψηλότερη δόση. Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς με άσθμα που έλαβαν συνδυασμό φουροϊκής φλουτिकाζόνης/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμάτων ήταν αριθμητικά υψηλότερη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το συνδυασμό φουροϊκής φλουτिकाζόνης/βιλαντερόλης των 92/22 μικρογραμμάτων ή εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Δεν εντοπίστηκαν παράγοντες κινδύνου.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να χρησιμοποιήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτिकाζόνης/βιλαντερόλης σε κλινικές δόσεις θεωρούνται μη πιθανές λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται στο πλάσμα μετά την εισπνοή της δόσης.

Αλληλεπίδραση με β-αναστολείς

Οι β_2 -αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνίζονται τη δράση των β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση μη εκλεκτικών και εκλεκτικών β_2 -αδρενεργικών αναστολέων, εκτός εάν υπάρχουν σοβαροί λόγοι για τη χρήση τους.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς του CYP3A4

Τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και η βιλαντερόλη αποβάλλονται ταχέως μέσω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου με τη διαμεσολάβηση του ηπατικού κυτοχρώματος CYP3A4.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ριτοναβίρη, προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη) καθώς υπάρχει πιθανότητα αυξημένης συστηματικής έκθεσης τόσο στη φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και στη βιλαντερόλη. Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, στην οποία περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών. Πραγματοποιήθηκε επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης του CYP3A4 σε υγιή άτομα με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης (184/22 μικρογραμμάρια) και τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοконаζόλη (400 mg). Η συγχορήγηση αύξησε τη μέση AUC₍₀₋₂₄₎ και C_{max} της φουροϊκής φλουτικαζόνης κατά 36% και 33%, αντίστοιχα. Η αύξηση της έκθεσης στη φουροϊκή φλουτικαζόνη συσχετίστηκε με μία μείωση της τάξεως του 27% της σταθμισμένης μέσης τιμής της κορτιζόλης ορού σε διάστημα 0-24 ωρών. Η συγχορήγηση αύξησε τη μέση AUC₍₀₋₁₎ και C_{max} της βιλαντερόλης κατά 65% και 22%, αντίστοιχα. Η αύξηση της έκθεσης στη βιλαντερόλη δεν συσχετίστηκε με αύξηση των σχετιζόμενων με τους β_2 αγωνιστές συστηματικών επιδράσεων στην καρδιακή συχνότητα, το κάλιο αίματος ή το διάστημα QTcF.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη και η βιλαντερόλη αποτελούν υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr). Μία κλινική φαρμακολογική μελέτη που διενεργήθηκε σε υγιή άτομα στα οποία συγχορηγήθηκε η βιλαντερόλη και ο ισχυρός για την P-gr και μέτριος για το CYP3A4 αναστολέας βεραπαμίλη, δεν κατέδειξε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βιλαντερόλης. Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές φαρμακολογικές μελέτες με ειδικό αναστολέα της P-gr και φουροϊκή φλουτικαζόνη.

Συμπαθομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων συμπαθομιμητικών φαρμακευτικών προϊόντων (μεμονωμένα ή ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης. Το Relvar Ellipta δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους μακράς δράσης β_2 -αδρενεργικούς αγωνιστές ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μακράς δράσης β_2 -αδρενεργικούς αγωνιστές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε εκθέσεις οι οποίες δεν είναι κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της vilanterol trifenate στις έγκυες γυναίκες.

Η χορήγηση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης σε έγκυες γυναίκες θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της φουροϊκής φλουτिकाζόνης ή της vilanterol trifenate και/ή των μεταβολιτών στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, άλλα κορτικοστεροειδή και β₂-αγωνιστές ανιχνεύονται στο ανθρώπινο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογνά/ βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτिकाζόνης/βιλαντερόλης λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτिकाζόνης/βιλαντερόλης trifenate στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φουροϊκή φλουτिकाζόνη ή η βιλαντερόλη δεν έχουν καμία ή έχουν ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μεγάλες κλινικές δοκιμές του άσθματος και της ΧΑΠ για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτिकाζόνης/βιλαντερόλης. Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης για το άσθμα συμπεριλήφθηκαν συνολικά 7.034 ασθενείς σε μία συγκεντρωτική αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης για τη ΧΑΠ συμπεριλήφθηκαν συνολικά 6.237 ασθενείς σε μία συγκεντρωτική αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα με τη φουροϊκή φλουτिकाζόνη και τη βιλαντερόλη ήταν κεφαλαλγία και ρινοφαρυγγίτιδα. Με εξαίρεση την πνευμονία και τα κατάγματα, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο στους ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, πνευμονία και κατάγματα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Για την ταξινόμηση των συχνοτήτων, χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία* Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού Βρογχίτιδα Γρίπη Καντιντίαση του στόματος και του φάρυγγα	Συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, εξανθήματος και κνίδωσης	Σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Όχι συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος	Σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Τρόμος	Πολύ συχνή Σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	Όραση θαμπή (βλέπε παράγραφο 4.4)	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές.	Έκτακτες συστολές Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Όχι συχνή Σπάνια Σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑ Στοματοφαρυγγικό άλγος Παραρρινοκολπίτιδα Φαρυγγίτιδα Ρινίτιδα Βήχας Δυσφωνία Παράδοξος βρογχόσπασμος	Πολύ συχνή Συχνή Σπάνια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία Οσφυαλγία Κατάγματα** Μυϊκοί σπασμοί	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Συχνή

*, ** Βλέπε παρακάτω «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Πνευμονία (βλέπε παράγραφο 4.4)

Σε μία ενιαία ανάλυση των δύο επαναληπτικών μελετών ενός έτους σε μέτρια έως βαριά ΧΑΠ (μέσος προβλεπόμενος FEV₁ μετά το βρογχοδιασταλτικό κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση 45%, τυπική απόκλιση (SD) 13%) με παροξυσμό κατά το προηγούμενο έτος (n = 3255), ο αριθμός των εκδηλώσεων πνευμονίας ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 97.9 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων, 85.7 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων και 42.3 για την ομάδα VI 22 μικρογραμμαρίων. Για σοβαρή πνευμονία ο αντίστοιχος αριθμός των συμβάντων ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 33.6, 35.5 και 7.6 αντίστοιχα, ενώ για σοβαρή πνευμονία οι αντίστοιχες εκδηλώσεις ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 35.1 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων, 42.9 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων, 12.1 για την VI 22 μικρογραμμαρίων. Τέλος, οι προσαρμοσμένες στην έκθεση περιπτώσεις θανατηφόρας πνευμονίας ήταν 8.8 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων έναντι 1.5 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων και 0 για την VI 22 μικρογραμμαρίων.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (SUMMIT) σε συμμετέχοντες με μέτρια ΧΑΠ (μέσο ποσοστό FEV₁ μετά το βρογχοδιασταλτικό κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση 60%, SD 6%) και ιστορικό ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας με τη FF/VI, τη FF, τη VI και το εικονικό φάρμακο είχε ως εξής: ανεπιθύμητα συμβάντα (6%, 5%, 4%, 5%), σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (3%, 4%, 3%, 3%), αξιολογημένοι θάνατοι λόγω πνευμονίας κατά τη θεραπεία (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%), ενώ τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά (ανά 1.000 έτη θεραπείας) ήταν: ανεπιθύμητα συμβάντα (39,5, 42,4, 27,7, 38,4), σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (22,4, 25,1, 16,4, 22,2), αξιολογημένοι θάνατοι λόγω πνευμονίας κατά τη θεραπεία (1,8, 1,5, 0,9, 1,4), αντιστοίχως.

Σε μία ενιαία ανάλυση των 11 μελετών στο άσθμα (7.034 ασθενείς), η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας ανά 1000 έτη ασθενών ήταν 18.4 για την FF/VI 184/22 μικρογραμμαρίων έναντι 9.6 για την FF/VI 92/22 μικρογραμμαρίων και 8.0 για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

**Κατάγματα

Σε δύο πανομοιότυπες μελέτες διάρκειας 12 μηνών που διενεργήθηκαν σε ένα σύνολο 3.255 ασθενών με ΧΑΠ, η συχνότητα εμφάνισης οστικών καταγμάτων συνολικά ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες θεραπείας, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε όλες τις ομάδες του Relvar Ellipta (2%) σε σχέση με την ομάδα της βιλαντερόλης των 22 μικρογραμμαρίων (<1%). Παρόλο που παρατηρήθηκαν περισσότερα κατάγματα στις ομάδες του Relvar Ellipta σε σχέση με την ομάδα της βιλαντερόλης των 22 μικρογραμμαρίων, τα κατάγματα που κατά κανόνα σχετίζονται με τη χρήση κορτικοστεροειδών (π.χ., συμπίεση νωτιαίου μυελού /κατάγματα θωρακοσφυϊκών σπονδύλων, κατάγματα ισχίου και κοτύλης) εμφανίστηκαν σε <1% των σκελών θεραπείας με Relvar Ellipta και βιλαντερόλη.

Στη μελέτη SUMMIT, η συχνότητα εμφάνισης όλων των συμβάντων κατάγματος με τη FF/VI, τη FF, τη VI και το εικονικό φάρμακο ήταν 2% σε κάθε σκέλος – το ποσοστό των καταγμάτων που συνήθως σχετίζονται με τη χρήση ICS ήταν μικρότερο από 1% σε κάθε σκέλος. Τα προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ποσοστά (ανά 1.000 έτη θεραπείας) για το σύνολο των συμβάντων κατάγματος ήταν 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 αντιστοίχως – το ποσοστό των καταγμάτων που συνήθως σχετίζονται με τη χρήση ICS ήταν 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 αντιστοίχως.

Σε μία ενιαία ανάλυση 11 μελετών για το άσθμα (7.034 ασθενείς), η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ήταν <1% και συνήθως συνδέονταν με τραυματισμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kittrinkarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Η υπερδοσολογία από το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα λόγω της δράσης των επιμέρους συστατικών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν παρατηρηθεί με υπερδοσολογία από άλλους β₂-αγωνιστές και σύμφωνα με τις γνωστές επιδράσεις της κατηγορίας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

Ο καρδιοεκλεκτικός β-αποκλεισμός θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για σημαντικές επιδράσεις υπερδοσολογίας από βιλαντερόλη, οι οποίες είναι κλινικά ανησυχητικές και δεν ανταποκρίνονται σε υποστηρικτικά μέτρα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρδιοεκλεκτικούς β-αναστολείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή τις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεροφόρων οδών, Αδρενεργικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα εξαιρουμένων των αντιχολινεργικών, Κωδικός ATC: R03AK10.

Μηχανισμός δράσης

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη και η βιλαντερόλη αντιπροσωπεύουν δύο κατηγορίες φαρμάκων (ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές και ένα εκλεκτικό, μακράς δράσης β₂-αγωνιστή).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Φουροϊκή φλουτικαζόνη

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη είναι ένα συνθετικό τριφθοριούχο κορτικοστεροειδές με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η φουροϊκή φλουτικαζόνη επηρεάζει τα συμπτώματα του άσθματος και της ΧΑΠ δεν είναι γνωστός. Τα κορτικοστεροειδή έχουν αποδειχθεί ότι έχουν ένα ευρύ φάσμα δράσεων σε πολλούς τύπους κυττάρων (π.χ. ηωσινόφιλα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα) και μεσολαβητών (π.χ. κυτταροκίνες και χημειοκίνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή).

Vilanterol trifenate

Η vilanterol trifenate είναι ένα εκλεκτικός μακράς δράσης β_2 -αδρενεργικός αγωνιστής (LABA). Οι φαρμακολογικές δράσεις των αγωνιστών των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένης της vilanterol trifenate, μπορούν να αποδοθούν, τουλάχιστον εν μέρει, στη διέγερση της ενδοκυττάριας αδενυλικής κυκλάσης, του ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική-3', 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (κυκλική AMP). Τα αυξημένα επίπεδα κυκλικής AMP προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και αναστολή της απελευθέρωσης των μεσολαβητών άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας από τα κύτταρα, ιδιαίτερα από τα μαστοκύτταρα.

Μοριακές αλληλεπιδράσεις λαμβάνουν χώρα μεταξύ των κορτικοστεροειδών και των LABA, όπου τα στεροειδή ενεργοποιούν το γονίδιο του β_2 -υποδοχέα, αυξάνοντας τον αριθμό και την ευαισθησία των υποδοχέων, ενώ οι LABA κινητοποιούν τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών για εξαρτώμενη από τα στεροειδή ενεργοποίηση και ενισχύουν την κυτταρική πυρηνική μετάθεση. Αυτές οι συνεργιστικές αλληλεπιδράσεις αντανakλώνται στην ενισχυμένη αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία έχει καταδειχθεί *in vitro* και *in vivo* σε μία σειρά φλεγμονωδών κυττάρων που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία τόσο του άσθματος όσο και της ΧΑΠ. Σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος από συμμετέχοντες με ΧΑΠ, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδης δράση με τον συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης από ό,τι με τη μονοθεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με κλινικές δόσεις. Η ενισχυμένη αντιφλεγμονώδης δράση του LABA ήταν παρόμοια με αυτήν που επιτυγχάνεται με άλλους συνδυασμούς ICS/LABA.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Άσθμα

Διενεργήθηκαν τρεις φάσης III τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες (HZA106827, HZA106829 και HZA106837) διαφορετικής χρονικής διάρκειας για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με εμμένον άσθμα. Όλοι οι ασθενείς χρησιμοποίησαν ένα ICS (Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές) με ή χωρίς LABA για τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν την επίσκεψη 1. Στη μελέτη HZA106837 όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον έναν παροξυσμό για την αντιμετώπιση του οποίου χρειάστηκε θεραπεία με από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά το έτος πριν από την επίσκεψη 1. Στη μελέτη HZA106827 χρονικής διάρκειας 12 εβδομάδων αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων [n=201] και της FF 92 μικρογραμμαρίων [n=205]) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, [n=203], όλα εκ των οποίων χορηγήθηκαν άπαξ ημερησίως. Στη μελέτη HZA106829 διάρκειας 24 εβδομάδων αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμαρίων [n=197] και FF 184 μικρογραμμαρίων [n=194]) και τα δύο χορηγούμενα άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με τη δις ημερησίως χορηγούμενη FP 500 μικρογραμμαρίων [n=195].

Στις μελέτες HZA106827/HZA106829 τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η μεταβολή στον κατώτατο (προ-βρογχοδιασταλτικού και προ-δόσης) FEV₁ κατά το τέλος της περιόδου θεραπείας σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς στην κλινική επίσκεψη σε όλους τους ασθενείς και ο σταθμισμένος μέσος διαδοχικός FEV₁ μέσα σε 0-24 ώρες από τη χορήγηση της δόσης που υπολογίστηκε σε ένα υποσύνολο ασθενών κατά το τέλος της περιόδου θεραπείας. Η μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ. Τα αποτελέσματα για τα κύρια και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε αυτές τις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 – Αποτελέσματα κύριων και βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στις μελέτες HZA106827 και HZA106829

Αρ. Μελέτης	HZA106829		HZA106827	
Θεραπευτική Δόση FF/VI*(μικρογραμμάρια)	FF/VI 184/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι FF 184 Άπαξ Ημερησίως	FF/VI 184/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι FP 500 Δις Ημερησίως	FF/VI 92/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι FF 92 Άπαξ Ημερησίως	FF/VI 92/22 Άπαξ Ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου Άπαξ Ημερησίως
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς του κατώτατου FEV₁ Προώθηση της Τιμής της Τελευταίας Παρατήρησης (LOCF)				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Σταθμισμένος Μέσος Διαδοχικός FEV₁ σε περίοδο 0-24 ώρες μετά τη δόση				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς του Ποσοστού 24-ωρων Περιόδων Χωρίς Θεραπεία Διάσωσης				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς του Ποσοστού των 24-ωρων Περιόδων Χωρίς Συμπτώματα				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή P (95% CI)	8.4% p=0.010 (2.0, 14.8)	4.9% p=0.137 (-1.6, 1.3)	12.1% p<0.001 (6.2, 18.1)	18.0% p<0.001 (12.0, 23.9)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς της Μέγιστης Εκπνευστικής Ροής ΠΜ				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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)
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς της Μέγιστης Εκπνευστικής Ροής ΜΜ				
Θεραπευτική διαφορά Τιμή 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 = φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη

Η μελέτη HZA106837 ήταν ποικίλης θεραπευτικής διάρκειας (από τουλάχιστον 24 εβδομάδες έως 76 εβδομάδες το μέγιστο με την πλειοψηφία των ασθενών να έχουν λάβει θεραπεία για τουλάχιστον 52 εβδομάδες). Στη μελέτη HZA106837 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε άπαξ ημερησίως λήψη είτε φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμάρια [n=1009] είτε FF 92 μικρογραμμάρια [n=1010]. Στη μελέτη HZA106837 το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση σοβαρού παροξυσμού άσθματος. Ως σοβαρός παροξυσμός άσθματος ορίστηκε η επιδείνωση του άσθματος για την οποία απαιτείται η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες ή η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία του ασθενούς ή η επίσκεψη στο τμήμα επείγοντων περιστατικών λόγω άσθματος για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτήθηκε χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή του κατώτατου FEV₁ από την τιμή αναφοράς αξιολογήθηκε επίσης ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Στη μελέτη HZA106837 ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρού παροξυσμού άσθματος σε ασθενείς που έλαβαν φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμάτων μειώθηκε κατά 20% σε σύγκριση με τη FF 92 μικρογραμμάτων μεμονωμένα (αναλογία κινδύνου 0.795, p=0.036 95% CI (0.642, 0.985)). Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρών παροξυσμών άσθματος ανά ασθενή ανά έτος ήταν 0.19 στην ομάδα της FF 92 μικρογραμμάτων (περίπου 1 κάθε 5 έτη) και 0.14 στην ομάδα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμάτων (περίπου 1 κάθε 7 έτη). Η αναλογία του ποσοστού

των παροξυσμών για τη φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρίων έναντι της FF 92 μικρογραμμαρίων ήταν 0.755 (95% CI 0.603, 0.945). Αυτό αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 25% του ποσοστού εμφάνισης σοβαρών παροξυσμών άσθματος για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρίων σε σχέση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων ($p=0.014$). Η 24-ωρη βρογχοδιασταλτική δράση της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης διατηρήθηκε καθ' όλη την περίοδο θεραπείας διάρκειας ενός έτους χωρίς στοιχεία απώλειας της αποτελεσματικότητας (απουσία ταχυφυλαξίας). Η φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρίων επέδειξε σταθερά βελτιώσεις στον κατώτατο FEV_1 από 83 mL έως 95 mL κατά τις εβδομάδες 12, 36 και 52 και στο Καταληκτικό σημείο σε σχέση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων ($p<0.001$ 95% CI 52, 126 mL στο Καταληκτικό σημείο). Το σαράντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών στην ομάδα της φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων ήταν καλά ελεγχόμενοι ($ACQ7 \leq 0.75$) στο τέλος της θεραπείας σε σχέση με το 36% των ασθενών στην ομάδα της FF 92 μικρογραμμαρίων ($p<0.001$ 95% CI 1.23, 1.82).

Μελέτες έναντι συνδυασμών σαλμετερόλης/προπιονικής φλουτικαζόνης

Σε μία μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων (HZA113091) σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με μη ελεγχόμενο εμμένον άσθμα, τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 92/22 μικρογραμμαρίων χορηγούμενη άπαξ ημερησίως το βράδυ όσο και ο συνδυασμός σαλμετερόλης/FP 50/250 μικρογραμμαρίων χορηγούμενος δις ημερησίως επέδειξαν βελτιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Οι προσαρμοσμένες μέσες θεραπευτικές αυξήσεις από την έναρξη του σταθμισμένου μέσου FEV_1 μέσα σε 0-24 ώρες των 341 mL (φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη) και των 377 mL (σαλμετερόλη/FP) κατέδειξαν μία συνολική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας σε διάστημα 24 ωρών και για τις δύο θεραπείες. Η προσαρμοσμένη μέση θεραπευτική διαφορά των -37 mL μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.162$). Για τον κατώτατο FEV_1 οι ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης επέτυχαν μέση διαφορά LS από την τιμή αναφοράς 281 mL και οι ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού σαλμετερόλης/FP επέτυχαν μεταβολή 300 mL, (η διαφορά στην προσαρμοσμένη μέση μεταβολή των -19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.485$).

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, μελέτη 24 εβδομάδων (201378) διεξήχθη για να αποδειχθεί η μη κατωτερότητα (χρησιμοποιώντας ένα περιθώριο -100 mL για τον κατώτατο FEV_1) φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως με σαλμετερόλη/FP 50/250 μικρογραμμαρίων δις ημερησίως σε ενήλικες και εφήβους των οποίων το άσθμα ήταν καλά ελεγχόμενο μετά από 4 εβδομάδες αγωγής με ανοικτή σαλμετερόλη/FP 50/250 μικρογραμμαρίων δύο φορές την ημέρα ($N = 1504$). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε άπαξ ημερησίως FF/VI διατήρησαν την πνευμονική λειτουργία συγκριτικά με εκείνα που τυχαιοποιήθηκαν σε δις ημερησίως σαλμετερόλη/FP [διαφορά στον κατώτατο $FEV_1 + 19$ mL (95% CI: -11, 49)].

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκριτικές μελέτες έναντι σαλμετερόλης/FP ή έναντι άλλων συνδυασμών ICS/LABA που να συγκρίνουν κατάλληλα τις επιδράσεις στους παροξυσμούς του άσθματος.

Μονοθεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων (FFA112059) αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης FF 92 μικρογραμμαρίων [$n=114$] και της δις ημερησίως FP 250 μικρογραμμαρίων [$n=114$] έναντι εικονικού φαρμάκου [$n=115$] σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με εμμένον άσθμα. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει σταθερή δόση ενός ICS για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την επίσκεψη 1 (επίσκεψη προκαταρκτικής αξιολόγησης) και η χρήση LABA δεν επιτρεπόταν εντός 4 εβδομάδων από την επίσκεψη 1. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στον κατώτατο (προ-βρογχοδιασταλτικού και προ-δόσης) FEV_1 κατά το τέλος της περιόδου θεραπείας σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς στην κλινική επίσκεψη. Η μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά την περίοδο θεραπείας των 24 εβδομάδων ήταν δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ. Στο χρονικό σημείο των 24 εβδομάδων, η FF και η FP αύξησαν τον κατώτατο FEV_1 έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά 146 mL (95% CI 36, 257 mL, $p=0.009$) και 145 mL (95% CI 33, 257 mL, $p=0.011$)

αντίστοιχα. Τόσο η FF όσο και η FP αύξησαν το ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά 14.8% (95% CI 6.9, 22.7, $p<0.001$) και 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, $p<0.001$) αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη πρόκλησης με αλλεργιογόνο

Η βρογχοπροστατευτική επίδραση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων στην πρώιμη και όψιμη ασθματική αντίδραση σε εισπνεόμενο αλλεργιογόνο αξιολογήθηκε σε μία επαναλαμβανόμενης δόσης, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διασταυρούμενη μελέτη τεσσάρων κατευθύνσεων (HZA113126) σε ασθενείς με ήπιο άσθμα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων, FF 92 μικρογραμμαρίων, βιλαντερόλης 22 μικρογραμμαρίων ή εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως για 21 ημέρες και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε πρόκληση με αλλεργιογόνο 1 ώρα μετά την τελευταία δόση. Το αλλεργιογόνο ήταν ακάρεα οικιακής σκόνης, χνούδι από γάτα ή γύρη σημύδας και η επιλογή έγινε με βάση τις ατομικές προκαταρκτικές εξετάσεις. Διαδοχικές μετρήσεις του FEV₁ συγκρίθηκαν με τις τιμές πριν την πρόκληση με αλλεργιογόνο που ελήφθησαν μετά από εισπνοή φυσιολογικού ορού (τιμή αναφοράς). Συνολικά, οι μεγαλύτερες επιδράσεις στην πρώιμη ασθματική αντίδραση παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων σε σύγκριση με τη FF 92 μικρογραμμαρίων ή τη βιλαντερόλη 22 μικρογραμμαρίων μεμονωμένα. Τόσο ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων όσο και η FF 92 μικρογραμμαρίων ουσιαστικά εξουδετέρωσαν την όψιμη ασθματική αντίδραση σε σύγκριση με τη βιλαντερόλη μεμονωμένα. Ο συνδυασμός φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμαρίων παρείχε σημαντικά μεγαλύτερη προστασία έναντι της επαγόμενης από το αλλεργιογόνο βρογχικής υπερ-αντιδραστικότητας σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες FF και βιλαντερόλης όπως αξιολογήθηκε την Ημέρα 22 με πρόκληση μεταχολίνης.

Μελέτη βρογχοπροστατευτικής δράσης και επίδρασης στον HPA-άξονα

Οι βρογχοπροστατευτικές δράσεις και οι επιδράσεις στον HPA-άξονα της FF έναντι της FP ή της βουδεσονίδης (BUD) αξιολογήθηκαν σε μια κλιμακούμενη μελέτη επαναληπτικής δόσης, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, crossover (203162) σε 54 ενήλικες με ιστορικό άσθματος, που χαρακτηρίζονταν από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και FEV₁ $\geq 65\%$ του προβλεπόμενου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία ή δύο περιόδους θεραπείας, που περιλάμβαναν πέντε φάσεις κλιμάκωσης δόσης 7 ημερών FF (25, 100, 200, 400, 800 μικρογραμμαρία/ημέρα), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 μικρογραμμαρία/ημέρα), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 μικρογραμμαρία/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από κάθε φάση κλιμάκωσης δόσης, εκτιμήθηκε η βρογχοπροστασία μέσω υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών στην πρόκληση αδενοσίνης-5'-μονοφωσφορικού (AMP) (προκλητική συγκέντρωση που προκαλεί μείωση $\geq 20\%$ στο FEV₁ [AMP PC20]) και 24ωρη σταθμισμένη μέση κορτιζόλη πλάσματος.

Σε όλο το εύρος των εγκεκριμένων θεραπευτικών δόσεων για το άσθμα, οι τιμές της AMP PC20 (mg/mL) και της καταστολής κορτιζόλης (%) ήταν 81 έως 116 mg/mL και 7% έως 14% για FF (100 έως 200 μικρογραμμαρία/ημέρα), 20 έως 76 mg/mL και 7% έως 50% για FP (200 έως 2.000 μικρογραμμαρία/ημέρα) και 24 έως 54 mg/mL και 13% έως 44% για BUD (400 έως 1.600 μικρογραμμαρία/ημέρα), αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Άσθμα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης (FF)/βιλαντερόλης (VI) χορηγούμενου άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με την FF χορηγούμενη άπαξ ημερησίως στη θεραπεία του άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 5-11 ετών, αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική κλινική δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων και περιόδου παρακολούθησης 1 εβδομάδας (HZA107116) στην οποία συμμετείχαν 673 ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα, που ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Όλα τα άτομα είχαν σταθερή θεραπεία άσθματος [εισπνεόμενο βήτα-αγωνιστή βραχείας δράσης ή μουςκαρινικό ανταγωνιστή βραχείας δράσης συν εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ICS)] για τουλάχιστον 4

εβδομάδες πριν από την Επίσκεψη 1. Οι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί (δηλ. παρέμειναν μη ελεγχόμενοι) στην υπάρχουσα θεραπεία άσθματος.

Τα άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη 46/22 μικρογραμμάρια (337 ασθενείς) ή φουροϊκή φλουτικαζόνη 46 μικρογραμμάρια (336 ασθενείς). Δύο ασθενείς, ένας σε κάθε σκέλος, δεν αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή από την τιμή αναφοράς, με μέσο όρο στις εβδομάδες 1 έως 12 της περιόδου θεραπείας, στην πρωινή εκπνευστική ροή (PEF) πριν από τη χορήγηση της δόσης (δηλ. κατώτερη τιμή), που καταγράφηκε καθημερινά μέσω ηλεκτρονικού ημερολογίου του ασθενούς (διαφορά μεταξύ συνδυασμού FF/VI και FF). Η μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό των 24-ωρων περιόδων χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ για τον πληθυσμό 5-11 ετών.

Δεν υπήρχαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ FF/VI 46/22 μικρογραμμάρια και FF 46 μικρογραμμάρια (Πίνακας 2). Δεν εντοπίστηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης.

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης HZA107116, επισημάνθηκαν ανησυχίες σχετικά με τη διεξαγωγή της μελέτης σε δύο κέντρα, που αφορούσαν συνολικά 4 τυχαίοι ασθενείς (FF/VI 46/22 μικρογραμμάρια n= 1, FF 46 μικρογραμμάρια n = 3). Πραγματοποιήθηκε post-hoc συμπληρωματική ανάλυση με εξαίρεση των 4 αυτών ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης (Πίνακας 3) συμφωνούν με αυτά της προκαθορισμένης ανάλυσης.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα πρωτευόντων και δευτερευόντων με στατιστική ισχύ καταληκτικών σημείων (post-hoc συμπληρωματική ανάλυση)

Εβδομάδες 1 έως 12	Φουροϊκή φλουτικαζόνη /Βιλαντερόλη* n=335	Φουροϊκή φλουτικαζόνη* n=332
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς στην Πρωινή PEF (L/min)		
LS Μέση Μεταβολή (SE)	12.1 (1.86)	8.6 (1.87)
Θεραπευτική διαφορά (FF/VI vs FF) (95% CI), τιμή p	3.5 (-1.7, 8.7), p=0.188	
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο με στατιστική ισχύ		
Μεταβολή από την Τιμή Αναφοράς του Ποσοστού 24-ωρων Περιόδων Χωρίς Θεραπεία Διάσωσης		
LS Μέση Μεταβολή (SE)	27.1 (1.75)	26.0 (1.76)
Θεραπευτική διαφορά (FF/VI vs FF) (95% CI), τιμή p	1.1 (-3.8, 6.0), p=0.659	

*Οι ασθενείς λάμβαναν FF/VI 46/22 μικρογραμμάρια OD έναντι FF 46 μικρογραμμάρια OD
OD = Άπαξ ημερησίως, LS = ελάχιστα τετράγωνα, SE = τυπικό σφάλμα, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, n = αριθμός συμμετεχόντων στην ανάλυση (Όλα τα ITT: 337 για FF/VI και 336 για FF)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης και βιλαντερόλης όταν χορηγείται με εισπνοή ως φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη ήταν κατά μέσο όρο 15.2% και 27.3%, αντίστοιχα. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης ήταν χαμηλή, κατά μέσο όρο 1.26% και <2%, αντίστοιχα. Λόγω αυτής της χαμηλής από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας, η συστηματική έκθεση για τη φουροϊκή φλουτικαζόνη και τη βιλαντερόλη μετά από εισπνεόμενη χορήγηση οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απορρόφηση του εισπνεόμενου μέρους της δόσης που παρέχεται στον πνεύμονα.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και τη βιλαντερόλη κατανέμονται εκτεταμένα με μέσο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 661 L και 165 L, αντίστοιχα. Τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και η βιλαντερόλη έχουν χαμηλή συσχέτιση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η *in vitro* σύνδεση της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν υψηλή, κατά μέσο όρο >99.6% και 93.9%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στην έκταση της *in vitro* σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η φουροϊκή φλουτικαζόνη και τη βιλαντερόλη είναι υποστρώματα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr), ωστόσο, η συγχορήγηση του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης με αναστολείς της Ρ-gr θεωρείται απίθανο να μεταβάλει τη συστηματική έκθεση στη φουροϊκή φλουτικαζόνη ή τη βιλαντερόλη καθώς και τα δύο μόρια απορροφούνται καλά.

Βιομετασχηματισμός

Βάσει *in vitro* δεδομένων, οι κύριες οδοί μεταβολισμού της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης στον άνθρωπο μεσολαβούνται κυρίως από το CYP3A4.

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω υδρόλυσης της S-φθορομεθυλο-καρβοθειοϊκής ομάδας σε μεταβολίτες με σημαντικά μειωμένη κορτικοστεροειδική δράση. Η βιλαντερόλη μεταβολίζεται κυρίως με Ο-απαλκυλίωση σε μία σειρά μεταβολιτών με σημαντικά μειωμένη β₁- και β₂-αγωνιστική δράση.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φουροϊκή φλουτικαζόνη αποβλήθηκε στον άνθρωπο κυρίως μέσω μεταβολισμού, με τους μεταβολίτες να αποβάλλονται σχεδόν αποκλειστικά στα κόπρανα, με <1% της ανακτώμενης ραδιενεργού δόσης να αποβάλλεται στα ούρα.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η βιλαντερόλη αποβλήθηκε κυρίως μέσω μεταβολισμού ακολουθούμενου από αποβολή των μεταβολιτών στα ούρα και στα κόπρανα κατά περίπου 70% και 30% της ραδιενεργού δόσης αντίστοιχα σε μία μελέτη με ραδιοσημασμένο παράγοντα στον άνθρωπο που διενεργήθηκε με χορήγηση από του στόματος. Ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής αποβολής της βιλαντερόλης στο πλάσμα που προέκυψε μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη χορήγηση συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης ήταν κατά μέσο όρο, 2.5 ώρες. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής για τη συσσώρευση της βιλαντερόλης, όπως καθορίζεται από την εισπνεόμενη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων της βιλαντερόλης 25 μικρογραμμαρίων, είναι 16.0 ώρες σε ασθενείς με άσθμα και 21.3 ώρες σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν συνιστώμενες προσαρμογές δόσης στους εφήβους (12 ετών ή μεγαλύτερους).

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης έχει μελετηθεί σε παιδιά από 5 έως 11 ετών, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2). Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού φουροϊκής φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Οι επιδράσεις της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης προσδιορίστηκαν σε μελέτες φάσης ΙΙΙ της ΧΑΠ και του άσθματος. Δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης της ηλικίας (12 έως 84 ετών) στη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτικαζόνης και της βιλαντερόλης σε ασθενείς με άσθμα.

Δεν υπάρχουν συστάσεις για προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με άσθμα και σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μία κλινική φαρμακολογική μελέτη του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης έδειξε ότι η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min) δεν οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη έκθεση στη φουροϊκή φλουτিকাζόνη ή τη βιλαντερόλη ούτε σε πιο αξιοσημείωτες συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών ή των β_2 -αγωνιστών σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι επιδράσεις της αιμοδιύλισης δεν έχουν μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης για 7 ημέρες παρατηρήθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη φουροϊκή φλουτিকাζόνη (έως και τρεις φορές όπως μετράται με την $AUC_{(0-24)}$) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας A, B ή C κατά Child-Pugh) σε σχέση με υγιή άτομα. Η αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη φουροϊκή φλουτিকাζόνη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh, φουροϊκή φλουτিকাζόνη/βιλαντερόλης 184/22 μικρογραμμάρια) σχετίστηκε με μέση μείωση της κορτιζόλης ορού κατά 34% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η ομαλοποιημένη ως προς τη δόση συστηματική έκθεση στη φουροϊκή φλουτিকাζόνη ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh).

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης για 7 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη συστηματική έκθεση στη βιλαντερόλη (C_{max} και AUC) σε ασθενείς με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A, B ή C κατά Child-Pugh).

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του συνδυασμού φουροϊκής φλουτিকাζόνης/βιλαντερόλης στις β -αδρενεργικές συστηματικές επιδράσεις (καρδιακή συχνότητα ή κάλιο ορού) σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βιλαντερόλη, 22 μικρογραμμάρια) ή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βιλαντερόλη, 12.5 μικρογραμμάρια) σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

Όσον αφορά τους ασθενείς με άσθμα, οι εκτιμήσεις της $AUC_{(0-24)}$ της φουροϊκής φλουτিকাζόνης σε ασθενείς από την Ανατολική Ασία, την Ιαπωνία και τη Νοτιοανατολική Ασία (12-13% των ασθενών) ήταν κατά μέσο όρο 33% έως 53% υψηλότερες σε σχέση με άλλες φυλετικές ομάδες. Ωστόσο, δεν υπήρχε ένδειξη συσχέτισης της υψηλότερης συστηματικής έκθεσης σε αυτόν τον πληθυσμό με μεγαλύτερη επίδραση στην 24-ωρη απέκκριση της κορτιζόλης στα ούρα. Κατά μέσο όρο, η C_{max} της βιλαντερόλης εκτιμάται ότι είναι 220 έως 287% μεγαλύτερη και η $AUC_{(0-24)}$ συγκρίσιμη για αυτούς τους Ασιάτες ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς από άλλες φυλετικές ομάδες. Ωστόσο, δεν υπήρχε ένδειξη ότι αυτή η μεγαλύτερη C_{max} της βιλαντερόλης οδήγησε σε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα.

Φύλο, σωματικό βάρος και ΔΜΣ

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη επίδρασης του φύλου, του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ (δείκτη μάζας σώματος) στη φαρμακοκινητική της φουροϊκής φλουτিকাζόνης με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεδομένων φάσης III σε 1.213 άτομα με άσθμα (712 γυναίκες).

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη επίδρασης του φύλου, του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ στη φαρμακοκινητική της βιλαντερόλης με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 856 άτομα με άσθμα (500 γυναίκες).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου, του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τη φουροϊκή φλουτικαζόνη ή τη βιλαντερόλη σε μη κλινικές μελέτες ήταν εκείνες που κατά κανόνα σχετίζονται είτε με κορτικοστεροειδή είτε με β₂-αγωνιστές. Η χορήγηση της φουροϊκής φλουτικαζόνης σε συνδυασμό με τη βιλαντερόλη δεν οδήγησε σε κάποια σημαντική νέα τοξικότητα.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Φουροϊκή φλουτικαζόνη

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη δεν ήταν γονοτοξική μετά από μία τυπική σειρά μελετών και δεν ήταν καρκινογόνος δια βίου σε μελέτες εισπνοών σε αρουραίους ή ποντικούς σε εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Vilanterol trifenate

Σε μελέτες γονοτοξικότητας, η βιλαντερόλη (ως alpha-phenylcinnamate) και το triphenylacetic acid δεν ήταν γονοτοξικά, γεγονός που υποδεικνύει ότι η βιλαντερόλη (ως trifenate) δεν ενέχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε συμφωνία με τα ευρήματα για άλλους β₂-αγωνιστές, δια βίου σε μελέτες εισπνοών η vilanterol trifenate είχε υπερπλαστική δράση στην αναπαραγωγική οδό θηλυκών αρουραίων και ποντικών και στην υπόφυση σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων σε αρουραίους ή ποντίκια σε εκθέσεις 1,2 ή 30 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στην ανάπτυξη

Φουροϊκή φλουτικαζόνη

Οι επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση δια εισπνοής της φουροϊκής φλουτικαζόνης σε συνδυασμό με βιλαντερόλη σε αρουραίους ήταν παρόμοιες με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί με τη φουροϊκή φλουτικαζόνη μεμονωμένα.

Η φουροϊκή φλουτικαζόνη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια αλλά προκάλεσε καθυστέρηση της ανάπτυξης σε αρουραίους και αποβολή σε κουνέλια σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε αρουραίους σε εκθέσεις περίπου 3 φορές μεγαλύτερες από εκείνες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Vilanterol trifenate

Η vilanterol trifenate δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους. Σε μελέτες εισπνοών σε κουνέλια, η vilanterol trifenate προκάλεσε παρόμοιες επιδράσεις με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί με άλλους β₂ αγωνιστές (λυκόστομα, ανοικτά βλέφαρα, συνένωση στερνιδίων και καμπύλωση άκρων/παθολογική στροφή). Κατά την υποδόρια χορήγηση δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε εκθέσεις 84 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, βάσει της AUC.

Τόσο η φουροϊκή φλουτικαζόνη όσο και η vilanterol trifenate δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση μετά το άνοιγμα του δίσκου: 6 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Αν φυλάσσεται σε ψυγείο, η συσκευή εισπνοών θα πρέπει να αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον μία ώρα πριν από τη χρήση.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

Γράψτε την ημερομηνία που πρέπει να απορριφθεί η συσκευή εισπνοών, στο χώρο που παρέχεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία πρέπει να προστεθεί μόλις η συσκευή εισπνοών αφαιρεθεί από το δίσκο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευή εισπνοών Ellipta αποτελείται από ένα σώμα χρώματος ανοικτού γκρι, ένα κάλυμμα επιστομίου χρώματος κίτρινου και ένα δοσομετρητή, συσκευασμένα σε δίσκο από φύλλο αλουμινίου που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό από silica gel. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Η συσκευή εισπνοών είναι μία πολυσύνθετη συσκευή που αποτελείται από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, πολυοξυμεθυλένιο, τερεφθαλικό πολυβουτυλένιο, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, πολυανθρακικό και ανοξείδωτο χάλυβα.

Η συσκευή εισπνοών περιέχει δύο ταινίες κυψέλης από φύλλο αλουμινίου που περιέχουν συνολικά 14 ή 30 δόσεις (επαρκεί για 14 ή 30 ημέρες).

Συσκευασίες Συσκευών Εισπνοών των 14 ή 30 δόσεων. Πολλαπλή συσκευασία Συσκευών Εισπνοών των 3 x 30 δόσεων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Νοεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιουλίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/03/2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.