

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifrenatato). Ciò corrisponde a una quantità in contenitore monodose di 100 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifrenatato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose.
(Polvere per inalazione).

Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Relvar Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando l'uso di un medicinale di associazione (beta₂-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno";
- pazienti già adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti per inalazione a lunga durata d'azione.

BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva)

Relvar Ellipta è indicato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV₁) <70% del valore

normale previsto (post-broncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma

I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di Relvar Ellipta che contiene la quantità appropriata di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, fluticasone furoato (FF) 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno.

Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta₂-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di una inalazione di Relvar Ellipta 92/22 microgrammi una volta al giorno. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con Relvar Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che può fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma.

I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi.

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedono una dose più alta di corticosteroide inalatorio in associazione con un beta₂-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con Relvar Ellipta 184/22 microgrammi.

Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di Relvar Ellipta.

Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico.

Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta₂ agonista a breve durata d'azione.

Bambini di età inferiore ai 12 anni:

La sicurezza e l'efficacia di Relvar Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma.

Non ci sono dati disponibili.

BPCO

Adulti di età maggiore o uguale a 18 anni:

Una dose di Relvar Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno.

Relvar Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato nei pazienti con BPCO. Non vi è alcun ulteriore vantaggio della dose da 184/22 microgrammi rispetto alla dose da 92/22 microgrammi e vi è invece un potenziale aumento del rischio di polmonite e di reazioni avverse correlate all'uso dei corticosteroidi sistemici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 16-17 minuti dall'inalazione di Relvar Ellipta.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Relvar Ellipta nella popolazione pediatrica per l'indicazione BPCO.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (>65 anni)

In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi.

Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Relvar Ellipta è solo per uso inalatorio.

Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico.

Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo.

Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo-passo.

L'inalatore Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. La bustina di essiccante deve essere gettata via e non deve essere aperta, mangiata o inalata.

Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose.

Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso".

La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere eliminato dopo la prima apertura.

Dopo l'inalazione i pazienti devono risciacquare la bocca con acqua senza deglutire.

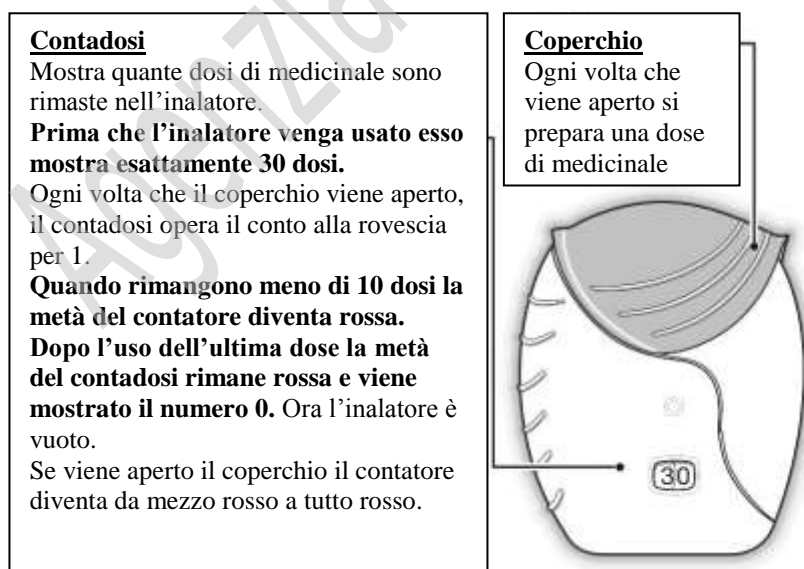
Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore Ellipta da 30 dosi (riserva per 30 giorni) valgono anche per l'inalatore Ellipta da 14 dosi (riserva per 14 giorni).

Istruzioni per l'uso

1. Leggere di seguito prima di iniziare

Se il coperchio dell'inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata.

Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.



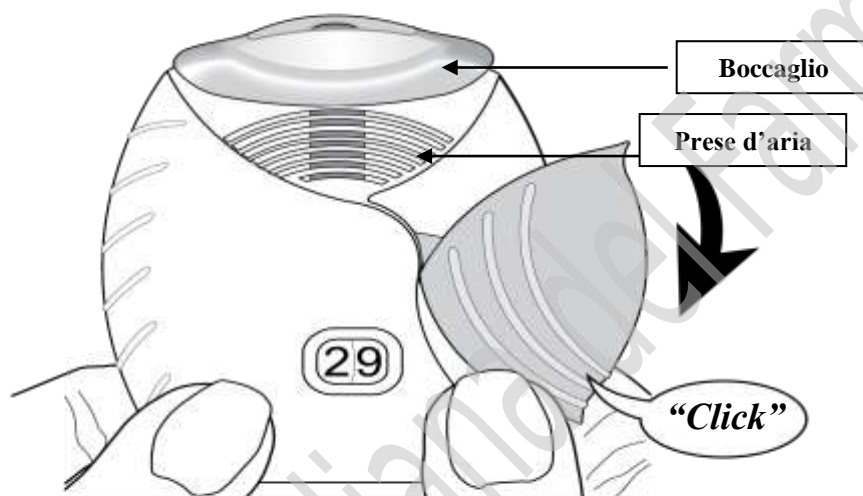
2. Come preparare una dose

Aprire il coperchio quando si è pronti ad inalare una dose. Non agitare l'inalatore.

Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**.

Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.



3. Come inalare il medicinale

Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile.

Non espirare nell'inalatore.

Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

Inspirare a lungo, in modo costante e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).

- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.



Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

È possibile che non si avverta alcun gusto del medicinale né la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto prima** di chiudere il coperchio.

4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca

Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio.

Sciogliere la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore, non deglutire.

In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.



4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Peggioramento della malattia

L'associazione fluticasone furoato/vilanterolo non deve essere usata per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento di riacutizzazione di BPCO, per i quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico.

I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma o BPCO senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi.

Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con Relvar Ellipta.

Broncospasmo paradossso

Si può verificare broncospasmo paradossso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. Relvar Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

Effetti cardiovascolari

Con l'uso di farmaci simpaticomimetici, compreso Relvar Ellipta, possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. In uno studio controllato con placebo in soggetti affetti da BPCO di grado moderato e una storia di, o un rischio aumentato di malattia cardiovascolare, non c'era nessun incremento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo in confronto con placebo (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari o anomalie del ritmo cardiaco, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti ad avere bassi livelli di potassio sierico.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Pazienti con compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2).

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. È molto meno probabile che questi effetti si verifichino con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini).

Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate.

Iperglicemia

Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo deve essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito.

La polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la gravità della BPCO.

Polmonite nei pazienti con asma

L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio.

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono usare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria.

Interazione con beta-bloccanti

I farmaci bloccanti i recettori beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta₂-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti beta₂-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso.

Interazione con gli inibitori del CYP3A4

Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4.

È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir, medicinali che contengono cobicistat) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo. La co-somministrazione deve essere evitata a meno che i benefici non siano superiori all'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la associazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) e ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l' $AUC_{(0-24)}$ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione a fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l' $AUC_{(0-t)}$ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione a vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai beta₂-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF.

Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina

Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato.

Medicinali simpaticomimetici

La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. Relvar Ellipta non deve essere usato in associazione con altri beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti beta₂-agonisti adrenergici a lunga azione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifrenatato nelle donne in gravidanza.

La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifrenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e beta₂-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione(i) avversa(e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite * Infezioni delle vie aeree superiori Bronchite Influenza Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Raro
Disturbi psichiatrici	Ansia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Emicrania Tremore	Molto comune Raro
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune
Patologie cardiache	Extrasistole Palpitazioni Tachicardia	Non comune Raro Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Broncospasmo paradossoso Dolore orofaringeo Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia	Molto comune Raro Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mal di schiena Fratture ** Spasmi muscolari	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

*, ** Vedere di seguito 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate'

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*Polmonite (vedere paragrafo 4.4)

In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO di grado da moderato a grave (screening medio del FEV₁ predetto post-broncodilatatore del 45%, deviazione standard (DS) del 13%) con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n = 3.255), il numero di eventi di polmonite per 1000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per una polmonite seria i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22.

In uno studio controllato con placebo (SUMMIT) in soggetti con BPCO di grado moderato (screening medio del FEV₁ predetto post-broncodilatatore del 60%, DS del 6%), e una storia di, o un aumentato rischio di malattia cardiovascolare, l'incidenza di polmonite con FF/VI, FF, VI e placebo era: effetti indesiderati (6%, 5%, 4%, 5%); effetti indesiderati gravi (3%, 4%, 3%, 3%); morti a causa di polmonite imputabili al trattamento (0,3% 0,2%, 0,1%, 0,2%); i tassi di esposizione rettificati (per 1000 anni di trattamento) erano: effetti indesiderati (39,5, 42,4, 27,7 38,4); effetti indesiderati gravi (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); morti durante il trattamento a causa di polmonite imputabili al trattamento (1,8, 1,5, 0,9, 1,4), rispettivamente.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 versus 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo.

Fratture

In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza complessiva di fratture ossee è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi Relvar Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi Relvar Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento Relvar Ellipta e vilanterolo.

Per lo studio SUMMIT, l'incidenza di tutte le fratture con FF/VI, FF, VI e placebo è stata il 2% in ogni braccio; le fratture comunemente associate con l'uso di ICS erano meno dell'1% in ogni braccio. I tassi di esposizione rettificati (per 1000 anni di trattamento) per tutte le fratture erano 13,6, 12,8, 13,2, 11,5, rispettivamente; le fratture comunemente associate con l'uso di ICS erano 3,4, 3,9, 2,4, 2,1, rispettivamente.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta₂-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio.

Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo.

Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveneni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, ad esclusione degli anticolinergici, codice ATC: R03AK10.

Meccanismo d'azione

Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta₂ a lunga durata d'azione).

Effetti farmacodinamici

Fluticasone furoato

Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori coinvolti nel processo dell'infiammazione (es. citochine e chemochine).

Vilanterolo trifenateato

Vilanterolo trifenateato è un agonista beta₂-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici dei principi attivi agonisti beta₂-adrenergici, compreso vilanterolo trifenateato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata.

Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta₂, aumentano il numero dei recettori e la sensibilità e i LABA avviano il recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare delle cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO.

In cellule mononucleari di sangue periferico da soggetti con BPCO, un più grande effetto antinfiammatorio è stato visto in presenza della associazione fluticasone furoato/vilanterolo vs.

fluticasone furoato solo alle concentrazioni raggiunte con dosi cliniche. L'effetto antinfiammatorio di rinforzo del componente LABA era simile a quello ottenuto con altre associazioni ICS/LABA.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un corticosteroide per via inalatoria (ICS) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n = 201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n = 203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n = 197] e FF 184 microgrammi [n = 194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n = 195].

Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti e la media ponderata del FEV₁ seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1 - Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF 184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 Una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno
Variatione rispetto al basale del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	193mL p<0,001 (108, 277)	210mL p <0,001 (127, 294)	36mL p = 0,405 (-48, 120)	172mL p <0,001 (87, 258)
Media ponderata del FEV₁ seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	136mL p = 0,048 (1, 270)	206mL p = 0,003 (73, 339)	116mL p = 0,06 (-5, 236)	302mL p <0,001 (178, 426)
Variatione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	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)
Variatione rispetto al basale nella percentuale dei giorni senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	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)
Variatione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	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)
Variatione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	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 = fluticasone furoato/vilanterolo

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n = 1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa di asma che richiedesse corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV₁ predetto.

Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato(FF)/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p = 0,036 IC 95% 0,642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazioni per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi (p = 0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il 44% dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7 ≤ 0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 1,23, 1,82).

Studi verso associazioni di salmeterolo/fluticasone propionato (FP)

In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente non controllata sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il FEV₁ (0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di -37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p = 0,162). Per quanto riguarda il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media per minimi quadrati (LS) rispetto al basale di 281 mL e i

soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; (la differenza nella media corretta di -19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa ($p = 0,485$).

Uno studio (201378) a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stato condotto per dimostrare la non inferiorità (usando un margine di -100 mL per il FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose) di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 una volta al giorno rispetto al salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno in adulti e adolescenti la cui asma era ben controllata dopo 4 settimane di trattamento in aperto con salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno (N=1504). I soggetti randomizzati a ricevere FF/VI una volta al giorno mantenevano una funzionalità polmonare comparabile a quella dei soggetti randomizzati a ricevere salmeterolo/FP due volte al giorno [differenza nel FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose di +19 mL (95% IC: -11, 49)].

Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre associazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche.

Fluticasone furoato in monoterapia

Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n = 114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n = 114] contro placebo [n = 115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV₁ predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, $p=0,009$) e 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, $p=0,011$), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, $p < 0,001$) e del 17,9% (IC 95%: 10,0, 25,7, $p < 0,001$), rispettivamente, rispetto al placebo.

Studio di stimolazione con allergeni

L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV₁ seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22 microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante stimolazione con metacolina.

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

Il programma di sviluppo clinico nella BPCO includeva uno studio randomizzato e controllato a 12 settimane (HZC113107), due studi di 6 mesi (HZC112206, HZC112207), due studi di un anno

(HZC102970, HZC102871), ed uno studio della durata > 1 anno (SUMMIT). Tali studi erano randomizzati e controllati condotti su pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi comprendevano misure di funzionalità polmonare, dispnea e di riacutizzazioni moderate e gravi.

Studi a sei mesi

HZC112206 e HZC112207 erano studi a 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo che hanno confrontato l'effetto della combinazione con vilanterolo e del FF in monoterapia e placebo. HZC112206 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi [n = 206] e fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=206] rispetto a FF 92 microgrammi [n=206], vilanterolo 22 microgrammi [n = 205] e placebo [n = 207], tutti somministrati una volta al giorno. HZC112207 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=204] e fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi [n = 205] rispetto a FF 92 microgrammi [n=204], FF 184 microgrammi [n = 203] e vilanterolo 22 microgrammi [n=203] e placebo [n = 205], tutti somministrati una volta al giorno.

Tutti i pazienti dovevano avere avuto una storia da fumatore di almeno 10 pacchetti/anno; un rapporto FEV₁/Forced vital capacity (capacità vitale forzata, FVC) post-salbutamolo minore o uguale a 0,70; un FEV₁ post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e allo screening un punteggio della dispnea secondo il Modified Medical Research Council (mMRC) ≥ 2 (scala 0-4). Allo screening, il FEV₁ medio pre-broncodilatatore era di 42,6% e il predetto di 43,6%, e la reversibilità media era di 15,9% e 12% negli studi HZC112206 e HZC112207, rispettivamente. Gli endpoints co-primari in entrambi gli studi erano la media ponderata del FEV₁ da zero a 4 ore post-dose al giorno 168 e la variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-dose al giorno 169.

In un'analisi integrata di entrambi gli studi, fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. Al giorno 169 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno aumentato la media corretta del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 129 mL (95% Intervallo di Confidenza [IC]: 91, 167 mL, p<0,001) e 83 mL (95% IC: 46, 121mL, p<0,001) rispettivamente in confronto al placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato il FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose di 46 ml rispetto al vilanterolo (95% CI: 8, 83ml, p = 0,017). Al giorno 168 fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno incrementato la media corretta del FEV₁ medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 193 mL (IC 95%: 156, 230 mL, p<0,001) e di 145 mL (95% IC: 108, 181 mL, p<0,001), rispettivamente, in confronto a placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato la media corretta del FEV₁ medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 148 mL rispetto a FF in monoterapia (95% IC: 112, 184 mL, p<0,001).

Studi a 12 mesi

Gli studi HZC102970 e HZC102871 erano della durata di 52 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che hanno messo a confronto l'effetto di fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi con vilanterolo 22 microgrammi, tutti somministrati una volta al giorno, al tasso annuo di riacutizzazioni moderate / gravi in soggetti con BPCO, con una storia di fumatore di almeno 10 pacchetti/anno e un rapporto FEV₁/FVC post-salbutamolo inferiore o uguale a 0,70 ed un FEV₁ post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e una storia documentata ≥ 1 riacutizzazione di BPCO che ha richiesto antibiotici e/o corticosteroidi per via orale o ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti alla visita 1. L'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi. Riacutizzazioni moderate/gravi sono state definite come peggioramento dei sintomi che richiede un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o di ricovero in ospedale. Entrambi gli studi avevano 4 settimane di run-in durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno per standardizzare la terapia

farmacologica della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al farmaco in studio in cieco per 52 settimane. Prima del run-in, i soggetti dovevano interrompere la terapia con i precedenti farmaci per la BPCO tranne broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era consentito l'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria (beta₂-agonisti e anticolinergici), combinazione di ipratropio/salbutamolo, beta₂-agonisti per via orale, e preparazioni a base di teofillina. I corticosteroidi orali e gli antibiotici erano concessi per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO, con specifiche linee guida per l'uso. I soggetti hanno utilizzato salbutamolo “al bisogno” in tutti gli studi per tutta la loro durata.

I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno ha come risultato un tasso annuo inferiore di riacutizzazioni moderate/gravi di BPCO rispetto a vilanterolo (Tabella 2).

Tabella 2: Analisi dei tassi di riacutizzazione dopo 12 mesi di trattamento

Endpoint	HZC102970		HZC102871		HZC102970 e HZC102871 integrati	
	Vilanterolo (n=409)	fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=409)	fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=818)	fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 (n=806)
Riacutizzazioni moderate e gravi						
Tasso annuale medio corretto	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Rapporto vs VI		0,79 (0,64,0,97)		0,66 (0,54, 0,81)		0,73 (0,63, 0,84)
95% IC						
Valore di p		0,024		<0,001		<0,001
% di riduzione (95% IC)		21 (3,36)		34 (19,46)		27 (16,37)
Differenza assoluta in numero per anno vs VI (95% IC)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Tempo alla prima riacutizzazione: Hazard ratio (95% IC)		0,80 (0,66, 0,99)		0,72 (0,59, 0,89)		0,76 (0,66, 0,88)
% Riduzione del rischio%		20		28		24
Valore di p		0,036		0,002		p<0,001

In una analisi integrata degli studi HZC102970 e HZC1 02871 alla settimana 52, è stato osservato nel confronto tra il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi vs. vilanterolo 22 microgrammi un miglioramento nella media corretta del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) (42 mL 95% IC: 0,019, 0,064, p<0,001). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi).

Complessivamente, in entrambi gli studi combinati 2.009 pazienti (62%) avevano storia/fattori di rischio cardiovascolare allo screening. L'incidenza di storia/fattori di rischio cardiovascolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento con pazienti che soffrivano più comunemente di ipertensione (46%), seguita da ipercolesterolemia (29%) e diabete mellito (12%). Effetti simili nella riduzione delle riacutizzazioni moderate e gravi sono stati osservati in questo sottogruppo rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti con una storia/fattori di rischio cardiovascolare, fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha determinato un tasso significativamente inferiore di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi rispetto a vilanterolo (media corretta dei tassi annui di 0,83 e 1,18, rispettivamente, riduzione del 30% (IC 95%: 16,42%, $p < 0,001$). Miglioramenti sono stati osservati anche in questo sottogruppo alla settimana 52 quando si confronta fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi vs. vilanterolo 22 microgrammi nella media corretta del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) (44 mL 95% IC: 15,73 mL, ($p=0,003$)).

Studi di durata > 1 anno

SUMMIT era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che valuta l'effetto sulla sopravvivenza di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a placebo in 16.485 soggetti.

L'endpoint primario era la mortalità per qualsiasi causa e l'endpoint secondario era un composito di eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare durante il trattamento, infarto miocardico, ictus, angina instabile o attacco ischemico transitorio).

Prima della randomizzazione, soggetti dovevano interrompere i precedenti medicinali per la BPCO utilizzati al basale, che comprendevano i broncodilatatori a lunga durata d'azione più i corticosteroidi (28%), i broncodilatatori per via inalatoria a lunga durata d'azione da soli (11%) e gli ICS da soli (4%).

I soggetti sono stati quindi randomizzati per ricevere o 92/22 microgrammi di fluticasone furoato/vilanterolo, 92 microgrammi di fluticasone furoato, 22 microgrammi di vilanterolo, o placebo, ed erano trattati per una media di 1,7 anni (DS = 0,9 anni).

I soggetti avevano una BPCO di grado moderato (screening del FEV₁ medio percentuale post-broncodilatatore del 60% [DS = 6%], ed una storia di, o un rischio aumentato di malattia cardiovascolare. Nei 12 mesi prima dello studio, il 61% dei soggetti non ha riportato alcuna riacutizzazione e il 39% dei soggetti ha riportato riacutizzazioni di BPCO di grado moderato/grave ≥ 1 .

La mortalità per tutte le cause era: fluticasone furoato/vilanterolo, 6,0%; placebo, 6,7%; fluticasone furoato, 6,1%; vilanterolo, 6,4%. L'esposizione rettificata per tutte le cause di mortalità per 100 pazienti/anno (%/anno) è stata: fluticasone furoato/vilanterolo, 3,1% / anno; placebo, 3,5% / anno; fluticasone furoato, 3,2% / anno; e vilanterolo, 3,4% / anno. Il rischio di mortalità con fluticasone furoato/vilanterolo non era significativamente differente rispetto al placebo (Hazard Ratio [HR] 0,88; 95% IC: da 0,74 a 1,04; $p = 0,137$), fluticasone furoato (HR 0,96; 95% IC: da 0,81 a 1,15; $p = 0,681$) o vilanterolo (HR 0,91; 95% IC: da 0,77 a 1,09; $p = 0,299$).

Il rischio dell'evento cardiovascolare composito con fluticasone furoato/vilanterolo non era significativamente differente rispetto al placebo (HR 0,93; 95% IC: da 0,75 a 1,14), fluticasone furoato (HR 1,03; 95% IC: da 0,83 a 1,28) o vilanterolo (HR 0,94; 95% IC: da 0,76 a 1,16).

Studi verso le combinazioni salmeterolo/fluticasone propionato (FP)

In uno studio di 12 settimane (HZC113107) nei pazienti con BPCO sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno al mattino che salmeterolo/FP 50/500 microgrammi due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti rispetto al basale nella funzione polmonare. Gli incrementi medi corretti del trattamento rispetto al basale nel FEV₁ come media ponderata nelle 0-24 h di 130 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 108 mL (salmeterolo/FP) hanno dimostrato un miglioramento complessivo della funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza media corretta del trattamento di 22 mL (95% IC: -18, 63mL) tra i due gruppi non era statisticamente significativa ($p = 0,282$). La variazione media corretta rispetto al basale nel FEV₁ al giorno 85 era 111

mL nel gruppo fluticasone furoato / vilanterolo e 88 mL nel gruppo salmeterolo/FP; la differenza di 23 mL tra i gruppi di trattamento (95% IC: -20, 66) non era clinicamente significativa o statisticamente significativa ($p = 0,294$).

Non è stato condotto alcuno studio comparativo rispetto a salmeterolo/FP rispetto altri broncodilatatori di uso consolidato e allo scopo di confrontarne gli effetti sulle riacutizzazioni della BPCO.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente.

Sia fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media > 99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche in vitro nei soggetti con compromissione renale o epatica.

Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite.

Biotrasformazione

Sulla base di dati *in vitro*, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4.

Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1 - e β_2 -agonista.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine.

In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21,3 ore nei soggetti con BPCO.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica di fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (>65 anni)

Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma.

Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell' $AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l' $AUC_{(0-24)}$ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani con asma o con BPCO.

Compromissione renale

Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta₂-agonisti rispetto ai soggetti sani.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi.

Compromissione epatica

A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione

media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose-normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C).

A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{\max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C).

Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani.

Altre popolazioni speciali

Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{\max} del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l' $AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{\max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca.

Nei soggetti con BPCO l' $AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato nei soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO.

Sesso, peso e Indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI)

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine).

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine).

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta₂-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in associazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità.

Genotossicità e cancerogenicità

Fluticasone furoato

Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo trifenatato

Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo.

Coerentemente con le evidenze di altri beta₂-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Tossicità riproduttiva

Fluticasone furoato

Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in associazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo trifenatato

Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta₂ agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dall'umidità. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di alluminio che contiene una bustina di gel essiccante di silicio. Il vassoio è sigillato con un coperchio rimovibile.

L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile.

L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi.

Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla con 3 inalatori x 30 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifrenatato). Ciò corrisponde a una quantità in contenitore monodose di 200 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifrenatato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose
(Polvere per inalazione).

Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Relvar Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta₂-agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria):

- pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂ agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno";
- pazienti già adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti per inalazione a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma

I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di Relvar Ellipta che contiene la quantità appropriata di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, fluticasone furoato (FF) 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno.

Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta₂-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una inalazione di Relvar Ellipta 92/22 una volta al giorno. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con Relvar Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma.

I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi.

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano una dose più alta di corticosteroide inalatorio in combinazione con un beta₂-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con Relvar Ellipta 184/22 microgrammi.

Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di Relvar Ellipta.

Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico.

Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta₂ agonista a breve durata d'azione.

La dose massima raccomandata è Relvar Ellipta 184/22 microgrammi una volta al giorno.

Bambini di età inferiore ai 12 anni:

La sicurezza e l'efficacia di Relvar Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma.

Non ci sono dati disponibili.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (>65 anni)

In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2).

Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi.

Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Relvar Ellipta è solo per uso inalatorio.

Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico.

Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora il giorno dopo.

Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo-passo.

L'inalatore Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. La bustina di essiccante deve essere gettata via e non deve essere aperta, mangiata o inalata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose.

Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio va eliminato dopo la prima apertura.

Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire.

Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore Ellipta da 30 dosi (riserva per 30 giorni) valgono anche per l'inalatore Ellipta da 14 dosi (riserva per 14 giorni).

Istruzioni per l'uso

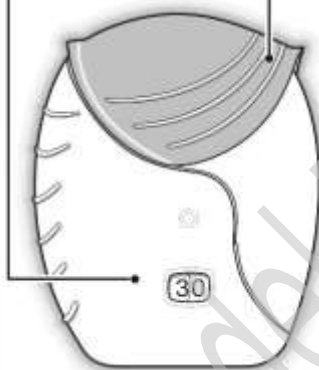
1. Leggere di seguito prima di iniziare

Se il coperchio dell'inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata.

Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

Contadosi
Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa.
Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0. Ora l'inalatore è vuoto.
Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

Coperchio
Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale



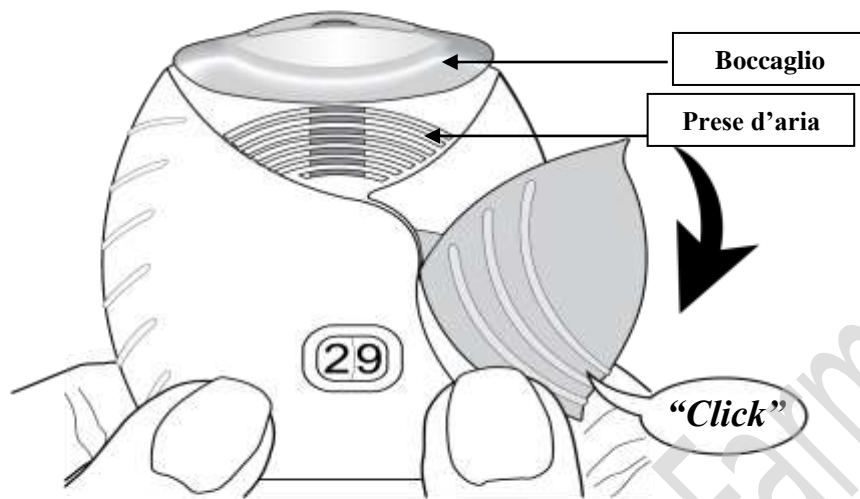
2. Come preparare una dose

Aprire il coperchio quando si è pronti ad inalare una dose. Non agitare l'inalatore.

Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**.

Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.



3. Come inalare il medicinale

Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile.

Non espirare nell'inalatore.

Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

Inspirare a lungo, in modo costante e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).

- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.



Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

È possibile che non si avverta alcun gusto del medicinale né la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

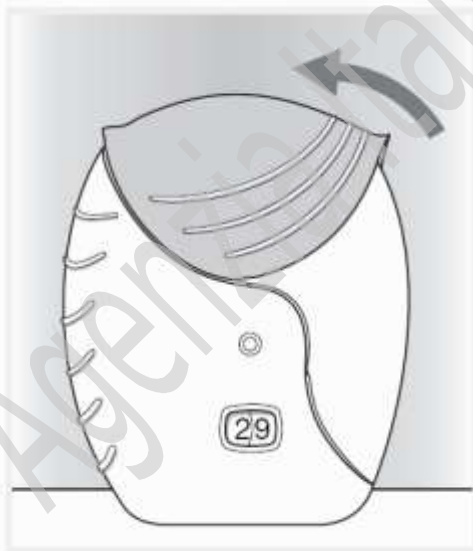
Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio.

4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca

Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio.

Sciogliere la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore, non deglutire.

In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.



4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Peggioramento della malattia

L'associazione fluticasone furoato/vilanterolo non deve essere usata per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento di riacutizzazione di BPCO, per i quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico.

I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi.

Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con Relvar Ellipta.

Broncospasmo paradossso

Si può verificare broncospasmo paradossso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. Relvar Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

Effetti cardiovascolari

Con l'uso di farmaci simpaticomimetici compreso Relvar Ellipta possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. In uno studio controllato con placebo in soggetti affetti da BPCO di grado moderato e una storia di, o un rischio aumentato di malattia cardiovascolare, non c'era nessun incremento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo in confronto con placebo (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari o anomalie del ritmo cardiaco, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti ad avere bassi livelli di potassio sierico.

Pazienti con compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2).

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. È molto meno probabile che questi effetti si verifichino con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini).

Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Iperglicemia

Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo deve essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito.

La polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la gravità della BPCO.

Polmonite nei pazienti con asma

L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio.

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono usare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria.

Interazione con beta-bloccanti

I farmaci bloccanti i recettori beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta₂-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti beta₂-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso.

Interazione con gli inibitori del CYP3A4

Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4.

È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir, medicinali che con tengono cobicistat) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo. La co-somministrazione deve essere evitata a meno che i benefici non siano superiori all'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la associazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) e ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'AUC₍₀₋₂₄₎ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'AUC₍₀₋₇₎ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai beta₂-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF.

Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina

Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato.

Medicinali simpaticomimetici

La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. Relvar Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti beta₂-agonisti adrenergici a lunga azione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifrenatato nelle donne in gravidanza.

La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e beta₂-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenze. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione (i) avversa (e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite * Infezioni delle vie aeree superiori Bronchite Influenza Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Raro
Disturbi psichiatrici	Ansia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Emicrania Tremore	Molto comune Raro
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune
Patologie cardiache	Extrasistole Palpitazioni Tachicardia	Non comune Raro Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Broncospasmo paradossico Dolore orofaringeo Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia	Molto comune Raro Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mal di schiena Fratture ** Spasmi muscolari	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

*, ** Vedere di seguito 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate'

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*Polmonite (vedere paragrafo 4.4)

In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO di grado da moderato a grave (screening medio del FEV₁ predetto post-broncodilatatore del 45%, deviazione standard (DS) del 13%) con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n = 3.255), il numero di eventi di polmonite per 1000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per una polmonite seria i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22.

In uno studio controllato con placebo (SUMMIT) in soggetti con BPCO di grado moderato (screening medio del FEV₁ predetto post-broncodilatatore del 60%, DS del 6%), e una storia di, o un aumentato rischio di malattia cardiovascolare, l'incidenza di polmonite con FF/VI, FF, VI e placebo era: effetti indesiderati (6%, 5%, 4%, 5%); effetti indesiderati gravi (3%, 4%, 3%, 3%); morti a causa di polmonite imputabili al trattamento (0,3% 0,2%, 0,1%, 0,2%); i tassi di esposizione rettificati (per 1000 anni di trattamento) erano: effetti indesiderati (39,5, 42,4, 27,7 38,4); effetti indesiderati gravi (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); morti durante il trattamento a causa di polmonite imputabili al trattamento (1,8, 1,5, 0,9, 1,4), rispettivamente.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 versus 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo.

Fratture

In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza complessiva di fratture ossee è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi Relvar Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi Relvar Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento Relvar Ellipta e vilanterolo.

Per lo studio SUMMIT, l'incidenza di tutte le fratture con FF/VI, FF, VI e placebo è stata il 2% in ogni braccio; le fratture comunemente associate con l'uso di ICS erano meno dell'1% in ogni braccio. I tassi di esposizione rettificati (per 1000 anni di trattamento) per tutte le fratture erano 13,6, 12,8, 13,2, 11,5, rispettivamente; le fratture comunemente associate con l'uso di ICS erano 3,4, 3,9, 2,4, 2,1, rispettivamente.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta₂-agonisti

in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio.

Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo.

Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, ad esclusione degli anticolinergici, codice ATC: R03AK10.

Meccanismo d'azione

Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta₂ a lunga durata d'azione).

Effetti farmacodinamici

Fluticasone furoato

Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori coinvolti nel processo dell'infiammazione (es. citochine e chemochine).

Vilanterolo trifenatato

Il vilanterolo trifenatato è un agonista beta₂-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici di principi attivi agonisti beta₂-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata.

Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta₂, aumentano il numero dei recettori e la sensibilità e i LABA avviano il

recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare di cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO. In cellule mononucleari di sangue periferico da soggetti con BPCO, un più grande effetto antinfiammatorio è stato visto in presenza della associazione fluticasone furoato/vilanterolo vs. fluticasone furoato solo alle concentrazioni raggiunte con dosi cliniche. L'effetto antinfiammatorio di rinforzo del componente LABA era simile a quello ottenuto con altre associazioni ICS/LABA.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato / vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un corticosteroide per via inalatoria (ICS) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92 / 22 microgrammi [n = 201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n = 203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n = 197] e FF 184 microgrammi [n = 194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n = 195].

Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti e la media ponderata del FEV₁ seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1 - Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF 184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 Una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno
Variazione rispetto al basale del FEV₁ (pre- broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti	193mL	210mL p	36mL	172mL
Valore di P (95% IC)	p<0,001 (108, 277)	<0.001 (127, 294)	p = 0,405 (-48, 120)	p <0,001 (87, 258)
Media ponderata del FEV₁ seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti	136mL	206mL	116mL	302mL
Valore di P (95% IC)	p = 0,048 (1,270)	p = 0,003 (73, 339)	p = 0,06 (-5, 236)	p <0,001 (178,426)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue				
Differenza tra i trattamenti	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Valore di P (95% IC)	p <0,001 (4,9, 18,4)	p = 0,067 (-0,4, 13,1)	p <0,001 (4,3, 16,8)	p <0,001 (13,0, 25,6)
Variatione rispetto al basale nella percentuale dei periodi di 24 ore senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Valore di P (95% IC)	p = 0,010 (2,0, 14,8)	p = 0,137 (-1,6, 11,3)	p <0,001 (6,2, 18,1)	p <0,001 (12,0, 23,9)
Variatione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				
Differenza tra i trattamenti	33.5 L/min	32.9 L/min	14.6 L/min	33.3 L/min
Valore di P (95% IC)	p <0,001 (22,3, 41,7)	p <0,001 (24,8, 41,1)	p <0,001 (7,9, 21,3)	p <0,001 (26,5, 40,0)
Variatione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti	30,7 L / min	26,2 L / min	12,3 L / min	28,2 L/min
Valore di P (95% IC)	p <0,001 (22,5, 38,9)	p <0,001 (18,0, 34,3)	p <0,001 (5,8, 18,8)	p <0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n = 1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa dell'asma che richiedeva corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV₁ predetto.

Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato(FF)/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p = 0,036 IC 95% 0.642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazione per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p = 0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV₁ pre-dose da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il 44% dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7 ≤ 0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 1,23, 1,82).

Studi verso associazioni di salmeterolo / fluticasone propionato (FP)

In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente non controllata sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta,

aumenta il FEV₁(0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di -37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p = 0,162). Per quanto riguarda il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media per minimi quadrati (LS) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo / FP una variazione di 300 mL; (la differenza nella media corretta di -19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa (p = 0,485).

Uno studio (201378) a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stato condotto per dimostrare la non inferiorità (usando un margine di -100 mL per il FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose) di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 una volta al giorno rispetto al salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno in adulti e adolescenti la cui asma era ben controllata dopo 4 settimane di trattamento in aperto con salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno (N=1504). I soggetti randomizzati a ricevere FF/VI una volta al giorno mantenevano una funzionalità polmonare comparabile a quella dei soggetti randomizzati a ricevere salmeterolo/FP due volte al giorno [differenza nel FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose di +19 mL (95% IC: -11, 49)]. Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre associazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche.

Fluticasone furoato in monoterapia

Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n = 114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n = 114] contro placebo [n = 115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV₁ predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0.009) 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0.011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p <0,001) e 17,9% (IC 95%: 10,0, 25,7, p <0,001), rispettivamente, rispetto al placebo.

Studio di stimolazione con allergeni

L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV₁ seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22

microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22 microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante test di stimolazione con metacolina.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato / vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente.

Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media > 99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche in vitro nei soggetti con compromissione renale o epatica.

Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite.

Biotrasformazione

Sulla base di dati *in vitro*, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4.

Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1 e β_2 -agonista.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine.

In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21, 3 ore nei soggetti con BPCO.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica di fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (> 65 anni)

Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica di fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica di fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma.

Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica di fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell' $AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l' $AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani con asma o con BPCO.

Compromissione renale

Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta₂-agonisti rispetto ai soggetti sani.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi.

Compromissione epatica

A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della

esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose-normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C).

A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato / vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C).

Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della associazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani.

Altre popolazioni speciali

Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{max} di vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l' $AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca.

Nei soggetti con BPCO l' $AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato per i soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO.

Sesso, peso e Indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI)

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine).

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine).

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta₂-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in associazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità.

Genotossicità e cancerogenicità

Fluticasone furoato

Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo trifenatato

Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo.

Coerentemente con le evidenze di altri beta₂-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Tossicità riproduttiva

Fluticasone furoato

Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in associazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo trifenatato

Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta₂ agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dall'umidità. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di alluminio che contiene una bustina di gel essiccante di silicio. Il vassoio è sigillato con un coperchio rimovibile.

L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, polioossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile.

L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi.

Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla di 3 inalatori x 30 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ
Regno Unito

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Harmire Road,
Barnard Castle,
County Durham DL12 8DT,
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Presentazione della relazione finale sullo studio clinico interventistico post-autorizzativo sulla sicurezza per indagare ulteriormente il rischio di polmonite con Relvar Ellipta rispetto ad altre associazioni a dosi fisse ICS / LABA nel trattamento dell'asma, secondo un protocollo approvato dal CHMP.	30 Giugno 2018