

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

- ▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver inhalasjon avgir én dose (dosen som kommer ut fra munnstykket) på 92 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Dette tilsvarer en oppmålt dose på 100 mikrogram flutikasonfuroat og 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver avgitte dose inneholder omtrent 25 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert.
(Inhalasjonspulver).

Hvitt pulver i en lysegrå inhalator med et gult beskyttelseslokk og en doseteller.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Relvar Ellipta er indisert for regelmessig behandling av astma hos voksne og unge over 12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende beta₂-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet:

- pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende beta₂-agonister til inhalasjon ved behov.

Kols (Kronisk obstruktiv lungesykdom)

Relvar Ellipta er indisert for symptomatisk behandling av voksne med kols med en FEV₁<70 % av forventet normalverdi (post-bronkodilator) som tidligere har hatt eksaserbasjoner til tross for regelmessig bronkodilaterende behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Astma

Voksne og unge over 12 år

Én inhalasjon med Relvar Ellipta 92/22 mikrogram én gang daglig.

Pasienter opplever normalt en bedret lungefunksjon innen 15 minutter etter inhalasjon av Relvar Ellipta. Pasienten bør imidlertid informeres om at regelmessig daglig bruk er nødvendig for å opprettholde kontroll over astmasymptomer, også i symptomfrie perioder.

Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende beta₂-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt.

En startdose av Relvar Ellipta 92/22 mikrogram bør vurderes for voksne og unge over 12 år som har behov for en lav til middels dose av kortikosteroid til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta₂-agonist. Dersom pasienter ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med Relvar Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen økes til 184/22 mikrogram, som kan gi en ytterligere forbedring i astmakontroll.

Pasienter bør følges opp jevnlig av helsepersonell, slik at administrert styrke flutikasonfuroat /vilanterol forblir optimal og kun endres etter anbefaling fra lege. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder symptomkontroll.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogram bør vurderes hos voksne og unge over 12 år som har behov for en høyere dose med kortikosteroider til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta₂-agonist.

Pasienter med astma bør gis den styrken av Relvar Ellipta som inneholder den egnede dose med flutikasonfuroat (FF) tilpasset alvorlighetsgraden av sykdommen. Forskrivende lege bør være klar over at flutikasonfuroat (FF) 100 mikrogram én gang daglig gir tilnærmet lik effekt som flutikasonpropionat (FP) 250 mikrogram to ganger daglig, mens FF 200 mikrogram én gang daglig gir tilnærmet lik effekt som FP 500 mikrogram to ganger daglig hos personer med astma.

Barn under 12 år

Sikkerhet og effekt av Relvar Ellipta til bruk hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått ved indikasjonen astma.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Kols

Voksne i 18-års alderen og eldre

Én inhalasjon med Relvar Ellipta 92/22 mikrogram én gang daglig.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogram er ikke indisert for pasienter med kols. Det er ingen ytterligere fordel av en dose 184/22 mikrogram sammenlignet med en dose 92/22 mikrogram, og det er en potensiell økt risiko for pneumoni og systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pasienter opplever normalt en bedret lungefunksjon innen 16-17 minutter etter inhalasjon av Relvar Ellipta.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Relvar Ellipta i den pediatrike populasjonen for indikasjonen kols.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter (>65 år)

Det er ikke nødvendig å endre dosen i denne aldersgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å endre dosen i denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Studier gjort på personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon viste en økning i systemisk eksponering for flutikasonfuroat (både C_{max} og AUC) (se pkt. 5.2).

Forsiktighet bør utvises ved dosering av pasienter med nedsatt leverfunksjon, da de kan ha en økt risiko for systemiske bivirkninger assosiert med kortikosteroider.

For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er maksimal dose 92/22 mikrogram (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Relvar Ellipta skal kun brukes til inhalasjon.

Den bør tas til samme tid hver dag.

Legen bør ta den endelige avgjørelsen på om dosen bør tas om morgenen eller kvelden.

Dersom en dose blir glemt, bør neste dose tas til vanlig tid neste dag.

Dersom inhalatoren oppbevares i kjøleskap, bør den ligge i romtemperatur i minst én time før bruk.

Ved førstegangsbruk av inhalatoren er det ikke nødvendig å undersøke at den virker riktig eller klargjøre den for bruk på noen bestemt måte. Trinn-for-trinn instruksjonene må følges.

Ellipta inhalatoren er pakket i en folieboks som inneholder en pose med tørrstoff for å redusere fuktighet. Posen med tørrstoff skal kastes, og den skal ikke åpnes, spises eller inhaleres.

Pasienten må informeres om at folieboksen ikke bør åpnes før man er klar til å inhalere en dose. Når inhalatoren tas ut av folieboksen er den i en "lukket" stilling. Pasienten bør skrive datoen for når inhalatoren skal "kastes innen" på et eget felt på inhalatorens etikett. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra folieboksen først ble åpnet. Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger. Folieboksen kan kastes etter åpning.

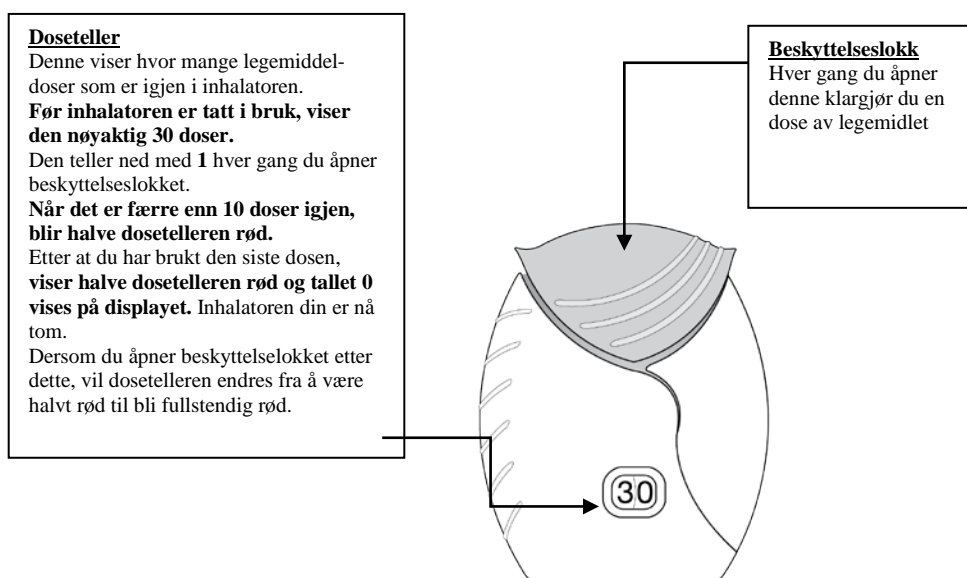
Etter inhalasjon bør pasienten skylle munnen sin med vann uten å svelge.

Trinn-for-trinn instruksjonene vist nedenfor for Ellipta inhalatoren med 30 doser (30 dagers forbruk) gjelder også for Ellipta inhalatoren med 14 doser (14 dosers forbruk).

Instruksjoner for bruk

1. Les dette før du starter

Dersom beskyttelseslokket lukkes og åpnes uten at dosen blir inhalert, vil dosen mistes. Dosen vil da være trygt forvart i inhalatoren, men den vil ikke lenger være mulig å inhalere. Det er ikke mulig, ved et uhell, å få i seg ekstra legemiddel eller en dobbel dose i en inhalasjon.



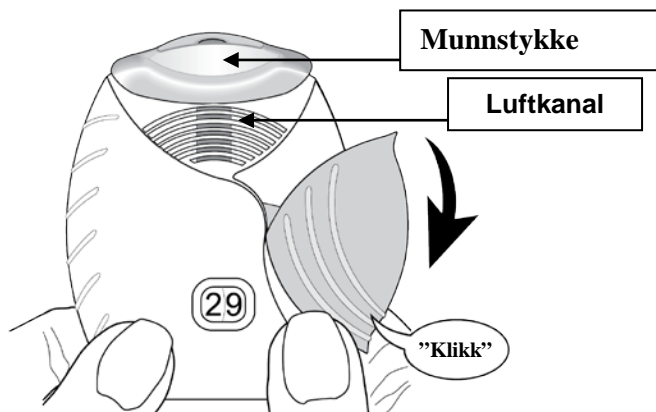
2. Hvordan klargjøre en dose

Åpne beskyttelseslokket når du er klar til å ta en dose. **Ikke rist inhalatoren.**

Skyv beskyttelseslokket ned til du hører et **'klikk'**.

Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon. Doseindikatoren teller ned med 1 for å vise dette.

Dersom doseindikatoren ikke teller ned når du hører et **'klikk'**, vil ikke inhalatoren avgi legemiddel. Ta den med til et apotek for å rådføre deg.



3. Hvordan inhalere legemidlet

Hold inhalatoren bort fra munnen din, og pust ut så lenge det er behagelig.

Ikke pust ut gjennom inhalatoren.

Før inhalatoren til munnen og la leppene slutte tett rundt munnstykket.

Ikke dekk over luftkanalen med fingrene dine.

Ta et langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).

- Fjern inhalatoren fra munnen din.
- Pust ut sakte og forsiktig.



Det kan være at du ikke vil smake eller merke medisinen, selv når du bruker inhalatoren riktig.

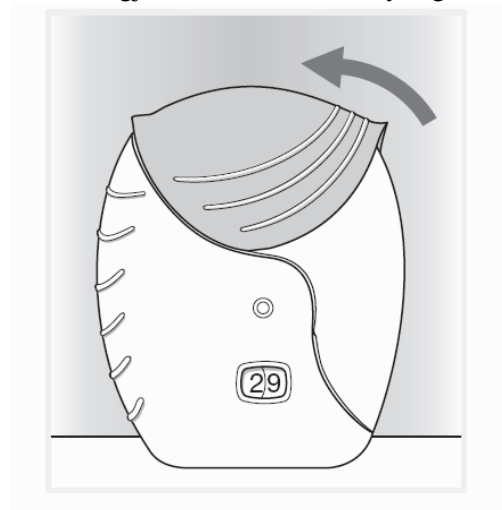
Bruk en **tørr klut før** du lukker beskyttelseslokket dersom du ønsker å rengjøre munnstykket.

4. Lukk inhalatoren og skyll munnen din

Lukk inhalatoren ved å skyve beskyttelseslokket så langt som mulig oppover slik at munnstykket dekkes.

Skyll munnen din med vann etter å ha brukt inhalatoren, ikke svelg.

Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at du utvikler sårhet i munn eller svelg som bivirkning.



4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forverring av sykdommen

Flutikasonfuroat/vilanterol bør ikke brukes i behandlingen av akutte astmasymptomer eller ved akutt eksaserbasjon ved kols. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilator nødvendig. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer for å lindre symptomer, indikerer redusert kontroll av sykdommen og pasienten bør undersøkes av en lege.

Pasienter bør ikke avslutte behandlingen med flutikasonfuroat/vilanterol ved astma eller kols, uten tilsyn av en lege, da symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med flutikasonfuroat/vilanterol. Pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men oppsøke lege dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Relvar Ellipta.

Paradoksal bronkospasme

Paradoksal bronkospasme kan oppstå med umiddelbar økende tungpust etter inhalasjon. Dette bør behandles umiddelbart med en korttidsvirkende bronkodilator til inhalasjon. Relvar Ellipta må seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig.

Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter, for eksempel hjertearytmier som supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler, kan sees ved bruk av sympatomimetika, inkludert Relvar Ellipta. I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med moderat kols, og med tidligere eller økt risiko for kardiovaskulær sykdom, så var det ingen økning i risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter som fikk flutikasonfuroat/vilanterol sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Flutikasonfuroat/vilanterol bør likevel brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi eller pasienter som er predisponert for lave serumkaliumnivåer.

Pasienter med redusert leverfunksjon

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør doseres med 92/22 mikrogram, og pasientene bør følges opp i forhold til systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger (se pkt. 5.2).

Systemiske effekter av kortikosteroider

Systemiske effekter kan forekomme ved bruk av et hvilket som helst kortikosteroid til inhalasjon, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, hemmet vekst hos barn og ungdom, katarakt og glaukom, og mer sjeldent, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn).

Forsiktighet bør utvises ved administrering av flutikasonfuroat/vilanterol hos pasienter med lungetuberkulose eller pasienter med kroniske eller ubehandlede infeksjoner.

Synsforstyrrelse

Synsforstyrrelse kan bli rapportert ved systemisk og topikal kortikosteroidbruk. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør pasienten vurderes for henvisning til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som har vært rapportert etter systemisk og topikal kortikosteroidbruk.

Hyperglykemi

Det har blitt rapportert om økninger i blodsukkerverdier hos pasienter med diabetes. Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter som har/har hatt diabetes mellitus.

Pneumoni hos pasienter med kols

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroidal dose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier. Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroid produktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogram er ikke indisert for pasienter med kols. Det er ingen ytterligere fordel av en dose 184/22 mikrogram sammenlignet med en dose 92/22 mikrogram, og det er en potensiell økt risiko for systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8).

Pneumoni hos pasienter med astma

Forekomsten av pneumoni hos pasienter med astma var vanlig ved den høyere dosen. Forekomsten av pneumoni hos pasienter med astma som bruker flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram var numerisk høyere sammenlignet med de som brukte flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, eller placebo (se pkt 4.8). Ingen risikofaktorer ble identifisert.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose intoleranse, lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonfuroat/vilanterol ved kliniske doser blir betraktet som lite sannsynlig på grunn av den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalerte doser.

Interaksjoner med betablokkere

Beta₂-adrenerge antagonist kan svekke eller blokkere effekten av beta₂-adrenerge agonister. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås med mindre det er tungtveiende grunner for bruk.

Interaksjoner med CYP3A4-hemmere

Flutikasonfuroat og vilanterol undergår begge en omfattende first-pass metabolisme mediert av leverenzymer CYP3A4.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ritonavir, produkter som inneholder kobicistat) grunnet mulig økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol. Samtidig bruk skal unngås hvis ikke fordelene oppveier den økte risikoen for bivirkninger relatert til systemiske kortikosteroider. Ved samtidig bruk skal pasienter derfor følges opp i forhold til bivirkninger relatert til systemiske kortikosteroider. En CYP3A4 interaksjonsstudie med gjentakende dose ble utført hos friske forsøkspersoner med flutikasonfuroat og vilanterol i kombinasjon (184/22 mikrogram) og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg). Samtidig bruk økte flutikasonfuroat AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} med et gjennomsnitt på henholdsvis 36 % og 33 %. Økningen i flutikasonfuroat eksponering ble assosiert med en 27 % reduksjon i 0-24-timers vektet gjennomsnittlig serum kortisol. Samtidig bruk økte vilanterol AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} med i gjennomsnitt henholdsvis 65 % og 22 %. Økningen i vilanterol eksponering ble ikke assosiert med en økning i beta-adrenerge systemiske effekter på hjerterytme, serumkalium eller QTcF-intervall.

Interaksjon med P-glykoprotein-hemmere

Flutikasonfuroat og vilanterol er begge substrater for P-glykoprotein (P-gp). En klinisk farmakologistudie på friske forsøkspersoner viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til vilanterol ved samtidig inntak av vilanterol og den potente P-gp og den moderate CYP3A4-hemmeren verapamil. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført på samtidig administrering av en spesifikk P-gp-hemmer og flutikasonfuroat.

Sympatomimetiske legemidler

Samtidig administrering av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som en del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av flutikasonfuroat/vilanterol. Relvar Ellipta bør ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller legemidler som inneholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet som ikke er klinisk relevant ved eksponering (se pkt. 5.3). Det er ingen eller begrensede data på bruk av flutikasonfuroat og vilanteroltrifenat hos gravide kvinner.

Behandling av gravide kvinner med flutikasonfuroat/vilanterol bør kun vurderes dersom den forventede nytten for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenat og/eller metabolitter i morsmelk, men andre kortikosteroider og beta₂-agonister er påvist i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte / spedbarn kan ikke utelukkes.

En beslutning må tas om enten å avslutte ammingen eller seponere flutikasonfuroat /vilanterol behandling tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har imidlertid ikke vist effekter av flutikasonfuroat/vilanteroltrifenat på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Flutikasonfuroat eller vilanterol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Data fra store kliniske studier ved astma og kols ble brukt til å bestemme frekvensen av bivirkninger forbundet med flutikasonfuroat /vilanterol. I det kliniske utviklingsprogrammet for astma ble totalt 7034 pasienter inkludert i en samlet vurdering av bivirkninger. I det kliniske utviklingsprogrammet for kols ble totalt 6237 pasienter inkludert i en samlet vurdering av bivirkninger.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av flutikasonfuroat og vilanterol var hodepine og nasofaryngitt. Med unntak av pneumoni og frakturer, var sikkerhetsprofilen lik for pasienter med astma og kols. I de kliniske studiene, ble pneumoni og frakturer hyppigere observert hos pasienter med kols.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene er listet etter organklasse og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni* Øvre luftveisinfeksjon Bronkitt Influenza Candidainfeksjoner i munn og svelg	Vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylakse, angioødem, utslett og urtikaria.	Sjelden
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor	Svært vanlig Sjelden
Øyesykdommer	Tåkesyn (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig
Psykiatriske lidelser	Angst	Sjelden
Hjertesykdommer	Ekstrasystoler Hjertebank Takykardi	Mindre vanlig Sjelden Sjelden
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt Paradoksall bronkospasme Orofaryngeal smerte Bihulebetennelse Faryngitt Rhinit Hoste Heshet	Svært vanlig Sjelden Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi Ryggsmerter Frakturer** Muskelspasmer	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlig

*, ** Se under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Pneumoni (se pkt. 4.4)

I en samlet analyse av to replikerte ett års-studier med totalt 3255 pasienter med moderat til alvorlig kols (gjennomsnittlig, predikert post- bronkodilator FEV₁ ved screening på 45%, standardavvik 13%) som hadde hatt en eksaserbasjon foregående år, var antall tilfeller av pneumoni per 1000 pasientår 97,9 med FF/VI 184/22, 85,7 for FF/VI 92/22 og 42,3 i VI 22 gruppen. For alvorlig grad av pneumoni var tilsvarende tall henholdsvis 33,6, 35,5 og 7,6, mens for pneumoni som krevde sykehusinnleggelse eller intervensjon var antall hendelser per 1000 pasientår 35,1 for FF/VI 184/22, 42,9 med FF/VI

92/22, 12,1 med VI 22. Avslutningsvis var tilfeller av fatal pneumoni, justert for eksponeringstid, 8,8 for FF/VI 184/22 mot 1,5 for FF/VI 92/22 og 0 for VI 22.

I en placebo-kontrollert studie (SUMMIT) hos pasienter med moderat kols (gjennomsnittlig prosent post- bronkodilator FEV₁ ved screening på 60%, standardavvik 6%) og med tidligere eller økt risiko for kardiovaskulær sykdom, var forekomsten av pneumoni med FF/VI, FF, VI og placebo henholdsvis: bivirkninger (6%, 5%, 4%, 5%); alvorlige bivirkninger (3%, 4%, 3%, 3%); vurdert som behandlingsdødsfall forårsaket av pneumoni (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); de eksponeringsjusterte ratene (per 1000 behandlingsår) var henholdsvis: bivirkninger (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); alvorlige bivirkninger (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); vurdert som behandlingsdødsfall forårsaket av pneumoni (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

**Frakturer

I to replikerte 12-måneders studier med totalt 3255 kols-pasienter var forekomsten av benfrakturer lav i alle behandlingsgrupper, med en høyere forekomst i alle Relvar Ellipta-grupper (2 %) sammenlignet med vilanterol 22 mikrogram-gruppen (<1 %). Selvom det var flere frakturer i Relvar Ellipta-gruppene sammenlignet med vilanterol 22 mikrogram-gruppen, oppstod frakturer som er typisk assosiert med kortikosteroidbruk (spinalkompresjon, torakolumbale vertebrale frakturer, hoft- og hoftledd-frakturer) i <1 % av Relvar Ellipta og vilanterol behandlingsgruppene.

I SUMMIT studien var forekomsten av alle frakturer med FF/VI, FF, VI og placebo 2% i hver behandlingsgruppe; frakturer normalt assosiert med ICS-bruk var mindre enn 1 % i hver behandlingsgruppe. De eksponeringsjusterte ratene (per 1000 behandlingsår) for alle frakturer var henholdsvis 13,6, 12,8, 13,2 og 11,5; frakturer normalt assosiert med ICS-bruk var 3,4, 3,9, 2,4 og 2,1. I en samlet analyse av 11 astmastudier (7034 pasienter), var forekomsten av frakturer <1 %, og vanligvis assosiert med traume.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

En overdose av flutikasonfuroat/vilanterol kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkludert de som har blitt sett ved overdosering av andre beta₂-agonister, og i samsvar med kjente klasseeffekter av kortikosteroider til inhalasjon (se pkt. 4.4).

Behandling

Det er ingen spesifikk behandling av overdose med flutikasonfuroat/vilanterol. Ved tilfeller av overdosering bør pasienten gis generell støttende behandling og monitoreres tilstrekkelig.

Kardioselektiv beta-blokkering bør kun vurderes ved omfattende effekter av vilanterol overdose, hvor symptomene er av klinisk betydning og ikke responderer på støttende tiltak. Kardioselektive beta-blokkerende legemidler bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt bronkospasme.

Ytterligere håndtering bør skje som klinisk indisert, eller som anbefalt av Giftinformasjonen, der dette er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive lungesykdommer, adrenergika og andre legemidler for obstruktive lungesykdommer, ATC-kode: R03AK10.

Virkningsmekanisme

Flutikasonfuroat og vilanterol representerer to klasser av legemidler (et syntetisk kortikosteroid og en selektiv langtidsvirkende beta₂-agonist).

Farmakodynamiske effekter

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat er et syntetisk trifluorinert kortikosteroid med en potent anti-inflammatorisk effekt. Den nøyaktige virkningsmekanisme for hvordan flutikasonfuroat har effekt på astma- og kols symptomer er ikke kjent. Kortikosteroider har vist seg å ha et stort spekter av effekter på flere celletyper (f.eks. eosinofiler, makrofager, lymfocytter) og mediatorer (f.eks. cytokiner og kjemokiner involvert i inflammasjon).

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat er en selektiv langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (LABA). De farmakologiske effektene av beta₂-adrenoseptor agonister, inkludert vilanteroltrifenatat, kan i det minste delvis tilskrives stimulering av intracellulær adenylsyklase, enzymet som katalyserer omdannelsen av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (syklisk AMP). Økte syklisk AMP-nivåer forårsaker relaxering av den glatte muskulaturen i bronkiene og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene.

Molekylære interaksjoner oppstår mellom kortikosteroider og LABA, der steroider aktiverer beta₂-reseptorgenet, øker reseptorantallet og følsomheten og LABA fremmer glukokortikoidreseptorens steroidavhengige aktivering, og forsterker cellekjerne-transport. Disse synergiske interaksjonene blir reflektert i en økt anti-inflammatorisk aktivitet som har blitt demonstrert *in vitro* og *in vivo* i en rekke inflammatoriske celler som er relevante for patofysiologien av både astma og kols. En større anti-inflammatorisk effekt ble sett i perifere blodmononukleære celler fra kols-pasienter når kombinasjonen av flutikasonfuroat/vilanterol ble sammenlignet med kun flutikasonfuroat ved konsentrasjoner oppnådd med kliniske doser. Den økte anti-inflammatoriske effekten av LABA komponenten var lik den som ble oppnådd med andre ICS/LABA kombinasjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Astma

Tre fase III randomiserte dobbel-blindede studier (HZA106827, HZA106829 og HZA106837) av forskjellig varighet evaluerte sikkerhet og effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos voksne og ungdommer med vedvarende astma. Alle forsøkspersonene brukte ICS (kortikosteroid til inhalasjon) med eller uten LABA i minst 12 uker i forkant av første besøk. I HZA106837 hadde alle pasientene minst én eksaserbasjon i året, som krevde behandling med orale kortikosteroider året før første besøk. HZA106827 hadde en varighet på 12 uker, og evaluerte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=201] og FF 92 mikrogram [n=205] sammenlignet med placebo [n=203], alle administrert én gang daglig. HZA106829 hadde en varighet på 24 uker, og evaluerte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=197] og FF 184 mikrogram [n=194], begge administrert én gang daglig sammenlignet med FP 500 mikrogram administrert to ganger daglig [n=195].

I HZA106827/HZA106829 var felles primære effektendepunkter endring i trough (pre-bronkodilator og pre-dose) FEV₁ fra baseline til slutten av behandlingsperioden hos alle forsøkspersoner, samt vektet gjennomsnitt av FEV₁verdier over 0-24 timer post-dose, regnet ut hos et utvalg av forsøkspersonene i

slutten av behandlingsperioden. Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period) i løpet av behandlingen var et sekundært endepunkt. Resultatene for de primære og de viktigste sekundære endepunktene i disse studiene er beskrevet i Tabell 1 (absolutt behandlingsdifferanse er angitt).

Tabell 1 - Resultater fra primære og sekundære endepunkter i HZA106827 og HZA106829

Studienummer	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 Én gang daglig vs FF 184 Én gang daglig	FF/VI 184/22 Én gang daglig vs FP 500 To ganger daglig	FF/VI 92/22 Én gang daglig vs FF 92 Én gang daglig	FF/VI 92/22 Én gang daglig vs placebo Én gang daglig
Forandring fra baseline i Trough FEV₁ "Last Observation Carried Forward" (LOCF)				
Behandlingsforskjell	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-verdi	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95 % KI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Vektet gjennomsnitt av FEV₁verdier over 0-24 timer post-dose				
Behandlingsdifferanse	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-verdi	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95 % KI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period)				
Behandlingsdifferanse	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
P-verdi	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(4,9 , 18,4)	(-0,4 , 13,1)	(4,3 , 16,8)	(13,0 , 25,6)
Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten symptomer				
Behandlingsdifferanse	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
P-verdi	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(2,0 , 14,8)	(-1,6 , 11,3)	(6,2 , 18,1)	(12,0 , 23,9)
Forandring fra baseline av PEF-målinger morgen (Peak Expiratory Flow)				
Behandlingsdifferanse	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P-verdi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,3 , 41,7)	(24,8 , 41,1)	(7,9 , 21,3)	(26,5 , 40,0)
Forandring fra baseline av PEF-målinger ettermiddag (Peak Expiratory Flow)				
Behandlingsdifferanse	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P-verdi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,5 , 38,9)	(18,0 , 34,3)	(5,8 , 18,8)	(21,7 , 34,8)

*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol

HZA106837 var av variabel behandlingsvarighet (fra et minimum på 24 uker til et maksimum på 76 uker, hvor majoriteten av pasientene ble behandlet i minst 52 uker). I HZA106837 ble pasienter randomisert slik at de fikk enten flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1009] eller FF 92 mikrogram [n=1010], begge administrert én gang daglig. I HZA106837 var det primære endepunktet "tid til første alvorlige eksaserbasjonen av astma". En alvorlig eksaserbasjon av astma ble definert som en forverring av astma som krever bruk av systemiske kortikosteroider i minst tre dager eller en innleggelse på sykehus, eller besøk på akuttmottak grunnet astma som krever systemiske kortikosteroider. Justert gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV₁ ble også evaluert som et sekundært endepunkt.

I HZA106837 var risikoen for å oppleve tilfeller med alvorlig eksaserbasjon av astma redusert med 20 % for pasienter som fikk flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram alene (hazard ratio 0,795, p=0,036; 95 % KI 0,642, 0,985). Forekomsten av tilfeller med alvorlig eksaserbasjoner av astma per pasient per år var 0,19 i FF 92 mikrogram-gruppen (ca. 1 hvert 5. år) og 0,14 i flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram-gruppen (ca 1 hvert 7. år). Frekvensen av eksaserbasjoner for flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram mot FF 92 mikrogram var 0,755 (95

% KI 0,603, 0,945). Dette representerer en 25 % reduksjon av forekomsten av tilfeller med alvorlig eksaserbasjoner for forsøkspersoner behandlet med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram ($p=0,014$). Den 24 timer lange bronkodilaterende effekten til flutikasonfuroat/vilanterol ble oppretholdt gjennom en periode på ett års behandling, uten tegn til å få redusert effekt (ingen taktyfylaksi). Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram viste en jevn forbedring av trough FEV₁ på mellom 83 ml og 95 ml ved uke 12, 36 og 52 og ved endepunktet sammenlignet med FF 92 mikrogram ($p<0,001$; 95 % KI 52, 126 ml ved endepunktet). 44 % av pasientene i flutikasonfuroat/vilanterol Ellipta 92/22 mikrogram-gruppen var godt kontrollert ($ACQ7\leq 0,75$) ved slutten av behandlingsperioden, sammenlignet med 36 % av forsøkspersonene i FF 92 mikrogram-gruppen ($p<0,001$; 95 % KI 1,23, 1,82).

Studier sett i forhold til salmeterol/flutikasonpropionat kombinasjoner

I en 24 ukers studie (HZA113091) hos voksne og ungdommer med vedvarende astma, viste både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, gitt én gang daglig om kvelden, og salmeterol/FP 50/250 mikrogram, gitt to ganger daglig, en forbedring i lungefunksjon i forhold til baseline. Justert gjennomsnittlig (vektet gjennomsnitt) økning fra baseline i 0-24 timers FEV₁ på 341 ml (flutikasonfuroat/vilanterol) og 377 ml (salmeterol FP) viste generelt en forbedring i lungefunksjon over 24 timer for begge behandlingene. Forskjellene i justert gjennomsnitt på 37 ml mellom disse to gruppene var ikke statistisk signifikante ($p=0,162$). For trough FEV₁, oppnådde forsøkspersoner i flutikasonfuroat/vilanterol gruppen en LS gjennomsnittlig endring fra baseline på 281 ml og forsøkspersoner i salmeterol/FP gruppen en endring på 300 ml; (forskjellen i justert gjennomsnitt på 19 ml (95 % KI: -0,073, 0,034) var ikke statistisk signifikant ($p=0,485$).

Ingen sammenligningsstudier mot salmeterol eller mot andre ICS/LABA-kombinasjoner er utført for tilstrekkelig å sammenligne effektene på astma-eksaserbasjoner.

Flutikasonfuroat monoterapi

En 24 ukers randomisert, dobbelblindet, placebo-kontrollert studie (FFA112059) evaluerte sikkerhet og effekt av FF 92 mikrogram én gang daglig [$n=114$] og FP 250 mikrogram to ganger daglig [$n=114$] mot placebo [$n=115$] hos voksne og ungdom med vedvarende astma. Alle forsøkspersonene måtte ha brukt en stabil dose inhalert kortikosteroid (ICS) i minst 4 uker i forkant av første besøk (screening visit), og bruken av LABA var ikke tillatt i disse 4 ukene. Det primære effektendepunktet var forandring fra baseline i trough (pre-bronkodilator og pre-dose) FEV₁ ved slutten av behandlingsperioden, målt i siste kliniske besøk. Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period) i løpet av behandlingen var et sekundært endepunkt. På 24-ukers tidspunktet, viste FF og FP en økt trough FEV₁ på 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, $p=0,009$) og 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, $p=0,011$) sammenlignet med placebo. Både FF og FP økte andelen av 24 timers perioder uten anfallsmedisin med henholdsvis 14,8 % (95 % KI 6,9 , 22,7, $p<0,001$) og 17,9 % (95 % KI 10,0 , 25,7, $p<0,001$) mot placebo.

Studie på allergeneksponering

Den bronkiebeskyttende effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på tidlig og senastmatisk respons overfor inhalert allergen ble evaluert i en doserepeterende, placebokontrollert fireveis crossover studie (HZA113126) hos pasienter med mild astma. Pasienter ble randomisert til å få enten flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, FF 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo én gang daglig i 21 dager, etterfulgt av en eksponering for allergen 1 time etter den siste dosen. Allergenet var husstøvmidd, katt eller bjørkepollen, og utvalget var basert på individuelle screening-tester. Serier med FEV₁-målinger ble sammenlignet med verdier på pre-allergen eksponering, tatt etter inhalasjon av saltvann (baseline). Generelt ble den beste effekten på tidlig astmatisk respons sett med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram eller vilanterol 22 mikrogram alene. Både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og FF 92 mikrogram opphevet nesten fullstendig den senastmatiske responsen sammenlignet med vilanterol alene. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 ga en signifikant bedre beskyttelse mot

allergenindusert bronkial hyperreaktivitet sammenlignet med FF- eller vilanterol monoterapi vurdert med en metakolintest på dag 22.

Kronisk obstruktiv lungesykdom

Det kliniske utviklingsprogrammet for kols inkluderte én 12-ukers (HZC113107), to 6-måneders (HZC112206, HZC112207), to ett-årige (HZC102970, HZC102871) og en >1 års studie (SUMMIT). Disse var randomiserte kontrollerte studier hos pasienter som var klinisk diagnostisert med kols. Disse studiene inkluderte mål av lungefunksjon, dyspné og moderate og alvorlige eksaserbasjoner.

Seks-måneders studier

HZC112206 og HZC112207 var 24-ukers randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe-studier som sammenlignet effekten av kombinasjonen mot vilanterol og FF alene og mot placebo. HZC112206 evaluerte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram [n=206] og flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=206] sammenlignet med FF 92 mikrogram [n=206], vilanterol 22 mikrogram [n=205] og placebo n=207, alle administrert én gang daglig. HZC112207 evaluerte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=204] og flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=205] sammenlignet med FF 92 mikrogram [n=204], FF 184 mikrogram [n=203] og vilanterol 22 mikrogram [n=203] og placebo [n = 205], alle administrert én gang daglig.

Alle pasienter måtte ha hatt en forhistorie med røyking på minst 10 pakkeår; en post-salbutamol FEV₁/FVC ratio på mindre enn eller lik 0,70; post-salbutamol FEV₁ mindre enn eller lik 70 % av forventet verdi, og de måtte ha en "Modified Medical Research Council" (mMRC) dyspné verdi ≥ 2 (skala 0-4) ved screening. Ved screening var gjennomsnittet for pre-bronkodilator FEV₁ 42,6 % og 43,6 % av forventet verdi og gjennomsnittlig reversibilitet var 15,9 % og 12,0 % i henholdsvis HZC112206 og HZC112207. De felles primære endepunktene for begge studiene var det vektete gjennomsnittet av FEV₁ fra null til 4 timer post-dose ved dag 168, og forandringen fra baseline i pre-dose trough FEV₁ ved dag 169.

I en samlet analyse av begge studiene, viste flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram betydelige kliniske forbedringer i lungefunksjonen. Ved dag 169 var det justerte gjennomsnitt av trough FEV₁ med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og vilanterol, økt med henholdsvis 129 ml (95 % KI: 91, 167 ml, p<0,001) og 83 ml (95 % KI: 46, 121 ml, p<0,001) sammenlignet med placebo. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram økte trough FEV₁ med 46 ml sammenlignet med vilanterol (95 % KI: 8, 83 ml, p= 0,017). Ved dag 168 var det justerte vektete gjennomsnitt av FEV₁ over 0-4 timer med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og vilanterol, økt med henholdsvis 193 ml (95 % KI: 156, 230 ml, p<0,001) og 145 ml (95 % KI: 108, 181 ml, p<0,001) sammenlignet med placebo. Det justerte vektete gjennomsnitt av FEV₁ over 0-4 timer med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram var økt med 148 ml sammenlignet med FF alene (95 % KI: 112, 184 ml, p< 0,001).

12-måneders studier

Studiene HZC102970 and HZC102871 var 52-ukers randomiserte, dobbelblindede, parallellgruppe-studier som sammenlignet effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram med vilanterol 22 mikrogram, alle administrert én gang daglig. Det ble sett på den årlige frekvens av moderate/alvorlige eksaserbasjoner hos forsøkspersoner med kols som hadde en røykeforhistorie på minst 10 "pakkeår" og en post-salbutamol FEV₁/FVC ratio på mindre enn eller lik 0,70 og post-salbutamol FEV₁ mindre enn eller lik 70 % av forventet verdi, og en dokumentert forhistorie på ≥ 1 kols-eksaserbasjon som krevde antibiotika og/eller orale kortikosteroider eller sykehusinnleggelse i løpet av de siste 12 månedene i forkant av første besøk. Det primære endepunkt var årlig frekvens av moderate/alvorlige eksaserbasjoner. Moderate/alvorlige eksaserbasjoner ble definert som forverring av symptomer som krevde behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika, eller sykehusinnleggelse. Begge studiene hadde en 4-ukers innkjøringsperiode, hvor alle forsøkspersonene fikk åpen behandling med salmeterol/FP 50/250 to ganger daglig for å standardisere kols farmakoterapi og stabilisere sykdommen i forkant av randomisering til blindet studiemedisin i 52-

uker. I forkant av innkjøringen avsluttet forsøkspersonene sin tidligere bruk av kols-legemidler, med unntak av korttidsvirkende bronkodilatorer. Bruken av samtidig langtidsvirkende bronkodilatorer til inhalasjon (beta₂-agonister og antikolinergika), ipratropium/salbutamol kombinasjonsprodukter, orale beta₂-agonister og teofyllinformuleringer var ikke tillatt i løpet av behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tillatt ved behandling av akutte eksaserbasjoner av kols, med spesifikke retningslinjer for bruken. Forsøkspersonene brukte salbutamol ved behov i løpet av studiene.

Resultatene av begge studiene viste at behandlingen med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram én gang daglig ga en lavere årlig frekvens av moderate/alvorlige kols-eksaserbasjoner sammenlignet med vilanterol (Tabell 2).

Tabell 2: Analyse av hyppighet av eksaserbasjoner etter 12 måneders behandling

Endepunkt	HZC102970		HZC102871		HZC102970 og HZC102871 samlet	
	Vilanterol (n=409)	flutikason furoat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	flutikason furoat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	flutikason furoat/vilanterol 92/22 (n=806)
Moderate og alvorlige eksaserbasjoner						
Justert gjennomsnitt av årlig frekvens	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Ratio vs VI		0,79		0,66		0,73
95 % KI		(0,64 , 0,97)		(0,54 , 0,81)		(0,63 , 0,84)
p-verdi		0,024		<0,001		<0,001
% reduksjon (95 % KI)		21 (3, 36)		34 (19, 46)		27 (16, 37)
Absolutt differanse i antall per år vs VI (95 % KI)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Tid til første eksaserbasjon: Hazard ratio (95 % KI)		0,80 (0,66, 0,99)		0,72 (0,59, 0,89)		0,76 (0,66, 0,88)
% risiko-reduksjon		20		28		24
p-verdi		0,036		0,002		p<0,001

I en samlet analyse av HZC102970 og HZC102871 ved uke 52, ble en forbedring i justert gjennomsnitt av trough FEV₁ (42 ml; 95 % KI: 19, 64, p<0,001) sett når man sammenlignet flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram med vilanterol 22 mikrogram. Den 24-timers bronkodilerende effekten av flutikasonfuroat/vilanterol ble vedlikeholdt fra den første dosen, og gjennom hele den ett-årige behandlingsperioden, uten å vise tegn på redusert effekt (ingen takyfyllaksi).

Totalt sett hadde 2009 pasienter (62 %) i begge studiene en kardiovaskulær forhistorie/risikofaktorer ved screening. Forekomsten av kardiovaskulær forhistorie/risikofaktorer var tilnærmet like i begge behandlingsgruppene, hvorpå den mest vanlige var hypertensjon (46 %), etterfulgt av

hyperkolesterolemi (29 %) og diabetes mellitus (12 %). Like effekter i reduksjon av moderate og alvorlige eksaserbasjoner ble observert i denne undergruppen sammenlignet med totalpopulasjonen. Hos pasienter med en kardiovaskulær forhistorie/risikofaktorer ga flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram en signifikant lavere årlig frekvens av moderate/alvorlige kols-eksaserbasjoner sammenlignet med vilanterol (justert gjennomsnitt av årlig frekvens på henholdsvis 0,83 og 1,18), 30 % reduksjon (95 % KI 16, 42 %, $p < 0,001$). Forbedringer ble også sett i uke 52 i denne undergruppen, ved å sammenligne flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram vs. vilanterol 22 mikrogram sitt justerte gjennomsnitt av trough FEV₁ (44 ml; 95 % KI: 15, 73 ml, ($p = 0,003$)).

Studier > 1 års varighet

SUMMIT var en multisenter, randomisert, dobbel-blind studie som evaluerte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på overlevelse, sammenlignet med placebo hos 16485 pasienter. Primært endepunkt var alle dødsfall og sekundært endepunkt var sammensatt av kardiovaskulære hendelser (kardiovaskulære dødsfall under behandling, hjerteinfarkt, slag, ustabil angina eller transitorisk iskemisk anfall (TIA)).

Før randomisering måtte pasientene avslutte tidligere kolsmedisinering brukt ved baseline, som inkluderte langtidsvirkende bronkodilatorer pluss inhalerte kortikosteroider (28%), langtidsvirkende bronkodilatorer alene (11%) og inhalerte kortikosteroider alene (4%). Pasienter ble så randomisert til å motta enten flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, flutikasonfuroat 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo, og behandlet over et gjennomsnitt på 1,7 år (standardavvik = 0,9 år).

Pasientene hadde moderat kols (gjennomsnittlig prosent post-bronkodilator FEV₁ ved screening på 60% [standardavvik = 6%] og med tidligere eller økt risiko for kardiovaskulær sykdom. I 12 måneder før studien, rapporterte 61% av pasientene ingen kols eksaserbasjoner og 39% av pasientene rapporterte ≥ 1 moderate/alvorlige kols-eksaserbasjoner.

Dødsfall uansett årsak var: flutikasonfuroat/vilanterol, 6,0%; placebo, 6,7%; flutikasonfuroat, 6,1%; vilanterol, 6,4%. Eksponeringsjusterte dødsfall uansett årsak per 100 pasienter/år (%/år) var: flutikasonfuroat/vilanterol, 3,1 %/år; placebo, 3,5 %/år; flutikasonfuroat, 3,2 %/år; og vilanterol, 3,4%/år. Risikoen for dødsfall med flutikasonfuroat/vilanterol var ikke signifikant forskjellig sammenlignet med placebo (HR 0,88; 95% CI: 0,74 til 1,04; $p = 0,137$), flutikasonfuroat (HR 0,96; 95% CI: 0,81 til 1,15; $p = 0,681$) eller vilanterol (HR 0,91; 95% CI: 0,77 til 1,09; $p = 0,299$).

Risikoen for sammensatt kardiovaskulær hendelse med flutikasonfuroat/vilanterol var ikke signifikant forskjellig sammenlignet med placebo (HR 0,93; 95% CI: 0,75 til 1,14), flutikasonfuroat (HR 1,03; 95% CI: 0,83 til 1,28) eller vilanterol (HR 0,94; 95% CI: 0,76 til 1,16).

Studier mot salmeterol/flutikasonpropionat kombinasjoner

En 12 ukers studie (HZC113107) med kols-pasienter viste forbedringer i lungefunksjon fra baseline, både med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, gitt én gang daglig om morgenen, og salmeterol/FP 50/500 mikrogram, gitt to ganger daglig. Justerte gjennomsnittlige behandlingseffekter fra baseline i vektet gjennomsnitt 0-24 timer FEV₁ på 130 ml (flutikasonfuroat/vilanterol) og 108 ml (salmeterol/FP) viste en generell forbedring i lungefunksjon over 24 timer for begge behandlingene. Differansen i justert gjennomsnitt for de to behandlingsgruppene på 22 ml (95 % KI: -18, 63 ml) var ikke statistisk signifikant ($p = 0,282$). Forandringen fra baseline i justert gjennomsnitt for trough FEV₁ på dag 85 var 111 ml i flutikasonfuroat/vilanterol-gruppen og 88 ml i salmeterol/FP-gruppen. Differansen på 23 ml (95 % KI: -20, 66) mellom behandlingsgruppene var ikke klinisk relevant eller statistisk signifikant ($p = 0,294$).

Ingen sammenlignende studier mot salmeterol/FP eller mot andre etablerte bronkodilatorer har vært gjennomført for tilstrekkelig å sammenligne effektene på kols-eksaserbasjoner.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen om å sende resultater fra studier med Relvar Ellipta i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved kols (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen om å sende resultater fra studier med Relvar Ellipta i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved astma (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten for flutikasonfuroat og vilanterol, når den blir administrert til inhalasjon, var i gjennomsnitt henholdsvis 15,2 % og 27,3 %. Den orale biotilgjengeligheten for både flutikasonfuroat og vilanterol var lav, i gjennomsnitt henholdsvis 1,26 % og <2 %.

Gitt denne lave orale biotilgjengeligheten, er systemisk eksponering for flutikasonfuroat og vilanterol etter inhalasjon primært på grunn av absorpsjon av den inhalerte delen av dosen som avgis til lungene.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering, er både flutikasonfuroat og vilanterol distribuert i stor grad med gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state på henholdsvis 661 l og 165 l. Både flutikasonfuroat og vilanterol har en lav assosiasjon med røde blodceller. Plasma-proteinbindingen *in vitro* i humant plasma av flutikasonfuroat og vilanterol var høy, i gjennomsnitt henholdsvis >99,6 % og 93,9 %. Det var ingen reduksjon i mengden plasma-proteinbinding hos forsøkspersoner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Flutikasonfuroat og vilanterol er substrater for P-glykoprotein (P-gp), men samtidig administrasjon av flutikasonfuroat/vilanterol med P-gp-hemmere vurderes som lite sannsynlig å påvirke systemisk eksponering av flutikasonfuroat eller vilanterol, siden de begge er godt absorberbare molekyler.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro* data, er de viktigste metabolsmeveiene for både flutikasonfuroat og vilanterol i mennesker mediert hovedsakelig av CYP3A4.

Flutikasonfuroat blir primært metabolisert gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbonylgruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroid aktivitet. Vilanterol blir primært metabolisert av O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert β_1 - og β_2 -agonistaktivitet.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon i mennesker ble flutikasonfuroat eliminert hovedsakelig ved metabolisme, hvor metabolittene nesten utelukkende ble utskilt i feces, med <1 % av bevart radioaktiv dose utskilt i urinen.

Etter oral administrasjon, ble vilanterol eliminert hovedsakelig ved metabolisme, etterfulgt av utskilling av metabolitter i urin og feces, med omtrent henholdsvis 70 % og 30 % av den radioaktive dosen i en radiomerket studie i mennesker utført ved oral administrasjon. Den tilsynelatende plasma halveringstid av vilanterol etter en enkelt inhalasjon av flutikasonfuroat /vilanterol var i gjennomsnitt 2,5 timer. Den effektive halveringstid for akkumulering av vilanterol, som bestemmes etter inhalert administrasjon av gjentatte doser med vilanterol 25 mikrogram, er 16,0 timer hos personer med astma og 21,3 timer hos personer med kols.

Pediatrisk populasjon

For ungdom (12 år og eldre), er det ingen anbefalt endring i dose. Farmakokinetikken for flutikasonfuroat/vilanterol hos pasienter som er yngre enn 12 år har ikke blitt studert. Sikkerhet og effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos barn under 12 år har foreløpig ikke blitt fastslått.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter (> 65 år)

Effekter av alder på farmakokinetikken til flutikasonfuroat og vilanterol ble bestemt i fase III studier ved kols og astma. Det var ingen evidens for at alder (12-84) påvirker farmakokinetikken til flutikasonfuroat og vilanterol i forsøkspersoner med astma.

Det var ingen evidens for at alder påvirker farmakokinetikken til flutikasonfuroat hos forsøkspersoner med kols, mens det var en økning (37 %) i $AUC_{(0-24)}$ av vilanterol for den observerte aldersgruppen på 41 til 84 år. For en eldre forsøksperson (84 år gammel) med lav kroppsvekt (35 kg) vil $AUC_{(0-24)}$ av vilanterol forventes å være 35 % høyere enn estimert for populasjonen (forsøkspersoner med kols på 60 år, og med en kroppsvekt på 70 kg), mens C_{max} var uendret. Det er usannsynlig at disse forskjellene er av klinisk betydning. Det er ingen anbefalte endringer i dose verken for personer med astma eller kols.

Redusert nyrefunksjon

En klinisk farmakologistudie av flutikasonfuroat/vilanterol viste at alvorlig redusert nyrefunksjon (creatinine clearance <30 ml/min) ikke resulterte i noen betydelig større eksponering av flutikasonfuroat eller vilanterol, eller mer merkbare systemiske effekter av kortikosteroider eller beta₂-agonister sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Effektene av hemodialyse har foreløpig ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Etter repeterende dosering av flutikasonfuroat/vilanterol i 7 dager, var det en økning i systemisk eksponering av flutikasonfuroat (opp til tre ganger så mye, målt ved $AUC_{(0-24)}$) hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C) sammenlignet med friske. Økningen i systemisk eksponering hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B; flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram) ble assosiert med en gjennomsnittlig reduksjon i serum kortisol på 34 % sammenlignet med friske. Systemisk eksponering ved dose-normalisert flutikasonfuroat var lik for personer med moderat og alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh B eller C).

Etter repetert dosering av flutikasonfuroat/vilanterol i 7 dager, var det ingen betydelig økning i systemisk eksponering av vilanterol (C_{max} og AUC) hos personer med mild, moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C).

Det var ingen klinisk relevante effekter av kombinasjonen flutikasonfuroat/vilanterol på beta-adrenerge systemiske effekter (hjerterefreksens eller kalium i serum) hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (vilanterol, 22 mikrogram) eller med alvorlig nedsatt leverfunksjon (vilanterol, 12,5 mikrogram), sammenlignet med friske personer.

Andre spesielle populasjoner

Hos personer med astma, var estimert flutikasonfuroat $AUC_{(0-24)}$ for øst-asiatiske, japanske og sørøst-asiatiske pasienter (12-13 % av pasientene) i gjennomsnitt 33 % til 53 % høyere sammenlignet med andre raser. Det var imidlertid ingen evidens for at høyere systemisk eksponering i denne populasjonen er forbundet med større effekt på 24 timers kortisolutskillelse i urin. I gjennomsnitt er vilanterol C_{max} forventet å være 220 til 287 % høyere enn $AUC_{(0-24)}$ for personer fra et asiatisk opphav sammenlignet med personer av en annen rase. Det var imidlertid ingen evidens for at høyere vilanterol C_{max} resulterte i klinisk signifikant effekt på hjerterefreksensen.

Hos personer med kols var estimert flutikasonfuroat AUC₍₀₋₂₄₎ for øst-asiatiske, japanske og sørøst-asiatiske personer (13-14 % av pasientene) i gjennomsnitt 23 % til 30 % høyere sammenlignet med den kaukasiske rase. Det var imidlertid ingen evidens for at høyere systemisk eksponering i denne populasjonen er forbundet med større effekt på 24 timers kortisolutskillelse i urin. Det var ingen effekt av rase på estimerte farmakokinetiske parametere av vilanterol hos personer med kols.

Kjønn, vekt og BMI

Det var ingen evidens for at kjønn, vekt eller BMI (kroppsmasseindeks) påvirker farmakokinetikken til flutikasonfuroat, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III data hos 1213 personer med astma (712 kvinner) og 1225 personer med kols (392 kvinner)

Det var ingen evidens for at kjønn, vekt eller BMI (kroppsmasseindeks) påvirker farmakokinetikken til vilanterol, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 856 personer med astma (500 kvinner) og 1091 personer med kols (340 kvinner).

Ingen dosejusteringer er nødvendig basert på kjønn, vekt eller BMI.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske og toksikologiske effekter sett med flutikasonfuroat eller vilanterol i prekliniske studier var de som vanligvis er assosiert med enten glukokortikoider eller beta₂-agonister. Administrasjon av flutikasonfuroat kombinert med vilanterol resulterte ikke i noen signifikant ny toksisitet.

Genotoksisitet og karsinogenisitet

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat var ikke genotoksisk i et standardisert studieprogram, og var ikke karsinogent i livslange inhalasjonsstudier hos rotter eller mus ved eksponeringer lik de ved maksimal anbefalt dose til mennesker, basert på AUC.

Vilanteroltrifenatat

I genotoksisitetsstudier, var vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) og trifenyldiksyre ikke genotoksiske. Dette indikerer at vilanterol (som trifenatat) ikke utgjør noen genotoksisk risiko for mennesker.

I samsvar med funn fra andre beta₂-agonister, viste livslange inhalasjonsstudier at vilanteroltrifenatat forårsaket proliferative effekter på reproduksjonsorganer hos kvinnelige rotter og mus og rottenes hypofyse. Det var ingen økning i forekomst av tumorer hos rotter eller mus eksponert for henholdsvis 2 eller 30 ganger så høye doser som det som er anbefalt som maksimal dose for mennesker, basert på AUC.

Reproduksjonstoksisitet

Flutikasonfuroat

Effekter sett etter inhalert administrering av flutikasonfuroat i kombinasjon med vilanterol hos rotter var lik de som har blitt sett med flutikasonfuroat alene. Flutikasonfuroat var ikke teratogen hos rotter eller kaniner, men gav forsinket utvikling hos rotter, og forårsaket abort hos kaniner da moren fikk toksiske doser. Det var ingen effekt på rotters utvikling ved eksponering for omtrent 3 ganger så høy dose som maksimal anbefalt dose, basert på AUC.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatate var ikke teratogen hos rotter. I inhalasjonsstudier hos kaniner, forårsaket vilanteroltrifenatate effekter lik de som er sett med andre beta₂-agonister (ganespalte, åpne øyelokk, forbenet brystben og fleksible lemmer /malrotasjon). Gitt subkutant, var det ingen effekter ved eksponering for 84 ganger høyere enn det som er maksimalt anbefalt dose for mennesker, basert på AUC. Verken flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenatate hadde noen uønskede effekter på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Dersom den har vært oppbevart i kjøleskap, la inhalatoren ligge i romtemperatur i minst én time før bruk.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Må brukes innen 6 uker etter at folieboksen er åpnet.
Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på et eget felt på etiketten. Datoen bør påføres så snart inhalatoren tas ut av folieboksen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalatoren består av en lysegrå beholder, et gult beskyttelseslokk for munnstykket og en doseteller, pakket inn i en folielaminert boks som inneholder en pose med tørrstoff. Folieboksen er forseglet med et avrivbart folielokk.

Inhalatoren inneholder to laminerte strimler av aluminiumsfolie med 14 eller 30 doser.

Inhalatoren er en fler-komponent-enhet bestående av polypropylen, polyetylen med høy tetthet, polyoksymetylen, polybutylentereftalat, akrylonitril-butadien-styren, polykarbonat og rustfritt stål.

Pakningsstørrelser med inhalatorer med 14 eller 30 doser.
Multipakninger med inhalatorer med 3 x 30 doser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

For brukerveiledning, se pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. november 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

- ▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver inhalasjon avgir en dose (dosen som kommer ut fra munnstykket) på 184 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Dette tilsvarer en oppmålt dose på 200 mikrogram flutikasonfuroat og 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver avgitte dose inneholder omtrent 25 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert
(Inhalasjonspulver).

Hvitt pulver i en lysegrå inhalator med et gult beskyttelseslokk og en doseteller.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma

Relvar Ellipta er indisert for regelmessig behandling av astma hos voksne og unge over 12 år, hvor bruk av et kombinasjonslegemiddel (langtidsvirkende beta₂-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet:

- pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende beta₂-agonister til inhalasjon ved behov.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Astma

Voksne og unge over 12 år

En inhalasjon med Relvar Ellipta 184/22 mikrogram én gang daglig.

Pasienter opplever normalt en bedret lungefunksjon innen 15 minutter etter inhalasjon av Relvar Ellipta. Pasienten bør imidlertid informeres om at regelmessig daglig bruk er nødvendig for å opprettholde kontroll av astmasymptomer, også i symptomfrie perioder.

Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende beta₂-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt.

En startdose av Relvar Ellipta 92/22 mikrogram bør vurderes for voksne og unge over 12 år som har behov for en lav til middels dose av kortikosteroid til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta₂-agonist. Dersom pasienter ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med Relvar Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen økes til 184/22 mikrogram, som kan gi en ytterligere forbedring i astmakontroll.

Pasienter bør følges jevnlig opp av helsepersonell, slik at styrken i flutikasonfuroat /vilanterol som de tar forblir optimal, og kun endres etter anbefaling fra lege. Dosen bør titreres til laveste dose som gir symptomkontroll.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogram bør vurderes hos voksne og unge over 12 år som har behov for en høyere dose med kortikosteroider til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta₂-agonist.

Maksimal anbefalt dose er Relvar Ellipta 184/22 mikrogram én gang daglig.

Pasienter med astma bør gis den styrken av Relvar Ellipta som inneholder den egnede dose med flutikasonfuroat (FF) tilpasset alvorlighetsgraden av sykdommen. Forskrivende lege bør være klar over at flutikasonfuroat (FF) 100 mikrogram én gang daglig gir tilnærmet lik effekt som flutikasonpropionat (FP) 250 mikrogram to ganger daglig, mens FF 200 mikrogram én gang daglig gir tilnærmet lik effekt som FP 500 mikrogram to ganger daglig hos personer med astma.

Barn under 12 år

Sikkerhet og effekt av Relvar Ellipta til bruk hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått ved indikasjonen astma.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter (>65 år)

Det er ikke nødvendig å endre dosen i denne aldersgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å endre dosen i denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Studier gjort på personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon viste en økning i systemisk eksponering for flutikasonfuroat (både C_{max} og AUC) (se pkt. 5.2).

Forsiktighet bør utvises ved dosering av pasienter med nedsatt leverfunksjon, da de kan ha en økt risiko for systemiske bivirkninger assosiert med kortikosteroider.

For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er maksimal dose 92/22 mikrogram (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Relvar Ellipta skal kun brukes til inhalasjon.

Den bør tas til samme tid hver dag.

Legen bør ta den endelige avgjørelsen på om dosen bør tas om morgenen eller kvelden.

Dersom en dose blir glemt, bør neste dose tas til vanlig tid neste dag.

Dersom inhalatoren oppbevares i kjøleskap, bør den ligge i romtemperatur i minst en time før bruk.

Ved førstegangsbruk av inhalatoren er det ikke nødvendig å undersøke at den virker riktig eller klargjøre den for bruk på noen bestemt måte. Trinn-for-trinn instruksjonene må følges.

Ellipta inhalatoren er pakket i en folieboks som inneholder en pose med tørrstoff for å redusere fuktighet. Posen med tørrstoff skal kastes, og den skal ikke åpnes, spises eller inhaleres.

Pasienten må informeres om at folieboksen ikke bør åpnes før man er klar til å inhalere en dose. Når inhalatoren tas ut av folieboksen er den i en "lukket" stilling. Pasienten bør skrive datoen for når inhalatoren skal "kastes innen" på et eget felt på inhalatorens etikett. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra folieboksen først ble åpnet. Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger. Folieboksen kan kastes etter åpning.

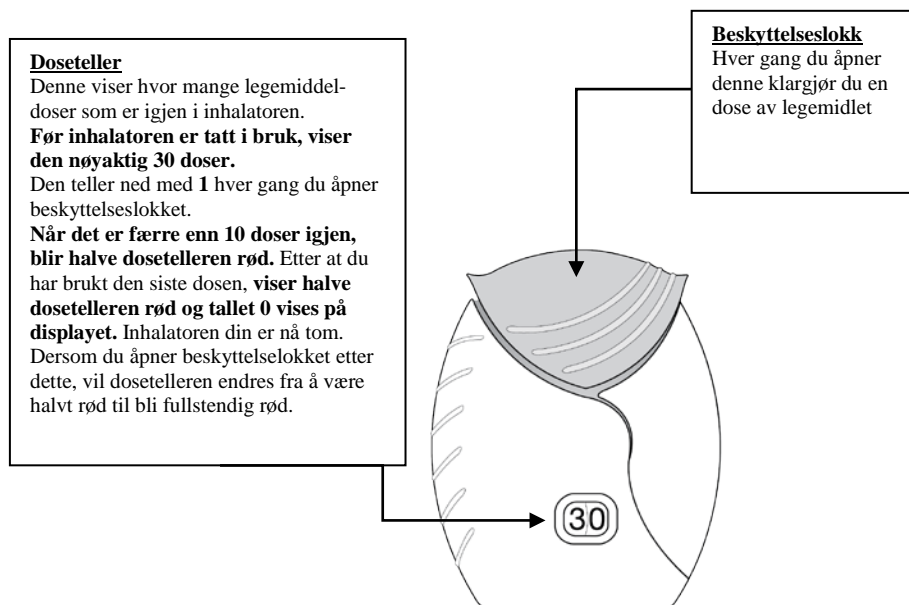
Etter inhalasjon bør pasienten skylle munnen sin med vann uten å svelge.

Trinn-for-trinn instruksjonene vist nedenfor for Ellipta inhalatoren med 30 doser (30 dagers forbruk) gjelder også for Ellipta inhalatoren med 14 doser (14 dagers forbruk).

Instruksjoner for bruk

1. Les dette før du starter

Dersom beskyttelseslokket lukkes og åpnes uten at dosen blir inhalert, vil dosen mistes. Dosen vil da være trygt forvart i inhalatoren, men den vil ikke lenger være mulig å inhalere. Det er ikke mulig, ved et uhell, å få i seg ekstra legemiddel eller en dobbel dose i en inhalasjon.



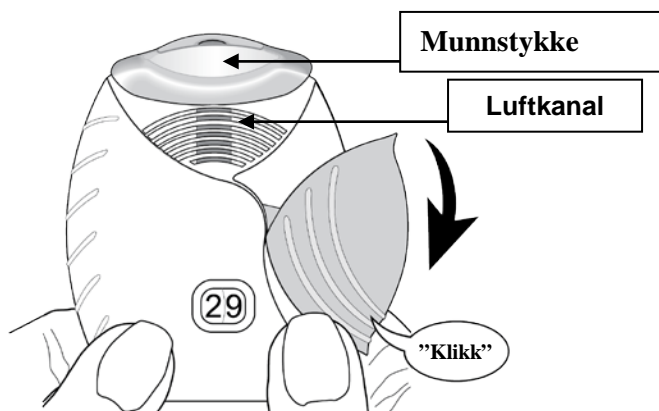
2. Hvordan klargjøre en dose

Åpne beskyttelseslokket når du er klar til å ta en dose. **Ikke rist inhalatoren.**

Skyv beskyttelseslokket ned til du hører et 'klikk'.

Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon. Doseindikatoren teller ned med 1 for å vise dette.

Dersom doseindikatoren ikke teller ned når du hører et 'klikk', vil ikke inhalatoren avgi legemiddel. Ta den med til et apotek for å rådføre deg.



3. Hvordan inhalere legemidlet

Hold inhalatoren bort fra munnen din, og pust ut så lenge det er behagelig.

Ikke pust ut gjennom inhalatoren.

Før inhalatoren til munnen og la leppene slutte tett rundt munnstykket.

Ikke dekk over luftkanalen med fingrene dine.

Ta et langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).

- Fjern inhalatoren fra munnen din.
- Pust ut sakte og forsiktig.



Det kan være at du ikke vil smake eller merke medisinen, selv når du bruker inhalatoren riktig.

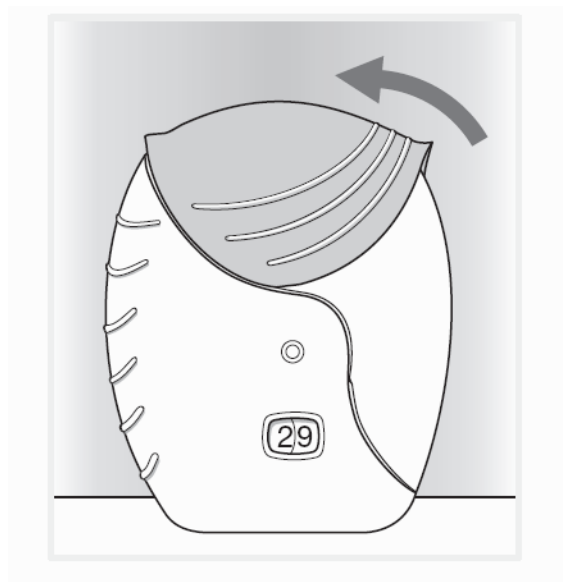
Bruk en **tørr klut før** du lukker beskyttelseslokket dersom du ønsker å rengjøre munnstykket.

4. Lukk inhalatoren og skyll munnen din

Skyv beskyttelseslokket så langt som mulig oppover, for å dekke til munnstykket.

Skyll munnen din med vann etter å ha brukt inhalatoren, ikke svelg.

Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at du utvikler sår munn eller svelg som bivirkning.



4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forverring av sykdommen

Flutikasonfuroat/vilanterol bør ikke brukes i behandlingen av akutte astmasymptomer. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilator nødvendig. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer for å lindre symptomer, indikerer redusert kontroll av sykdommen og pasienten bør vurderes av en lege.

Pasienter bør ikke avslutte behandlingen med flutikasonfuroat/vilanterol ved astma, uten tilsyn av en lege siden symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling med flutikasonfuroat/vilanterol. Pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men oppsøk lege dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Relvar Ellipta.

Paradoksal bronkospasme

Paradoksal bronkospasme kan oppstå som en umiddelbar økt hvesing etter inhalasjon. Dette bør behandles umiddelbart med en korttidsvirkende bronkodilator til inhalasjon. Relvar Ellipta må seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig.

Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter, for eksempel hjertearrytmier som supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler kan sees ved bruk av sympatomimetika, inkludert Relvar Ellipta. I en placebo-kontrollert studie hos pasienter med moderat kols, og med tidligere eller økt risiko for kardiovaskulær sykdom, så var det ingen økning i risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter som fikk flutikasonfuroat/vilanterol sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Flutikasonfuroat/vilanterol bør likevel brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi eller pasienter som er predisponert for lave serumkaliumnivåer.

Pasienter med redusert leverfunksjon

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør doseres med 92/22 mikrogram, og pasientene bør følges opp i forhold til systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger (se pkt. 5.2).

Systemiske effekter av kortikosteroider

Systemiske effekter kan forekomme ved bruk av et hvilket som helst kortikosteroid til inhalasjon, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, hemming av vekst hos barn og ungdom, katarakt og glaukom, og mer sjeldent, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn).

Forsiktighet bør utvises ved administrering av flutikasonfuroat/vilanterol hos pasienter med lungetuberkulose eller pasienter med kroniske eller ubehandlede infeksjoner.

Synsforstyrrelse

Synsforstyrrelse kan bli rapportert ved systemisk og topikal kortikosteroidbruk. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør pasienten vurderes for henvisning til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som har vært rapportert etter systemisk og topikal kortikosteroidbruk.

Hyperglykemi

Det har blitt rapportert om økninger i blodsukkerverdier hos pasienter med diabetes. Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter som har/har hatt diabetes mellitus.

Pneumoni hos pasienter med kols

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier.

Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroid produktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Relvar Ellipta 184/22 mikrogram er ikke indisert for pasienter med kols. Det er ingen ytterligere fordel av en dose 184/22 mikrogram sammenlignet med en dose 92/22 mikrogram, og det er en potensiell økt risiko for systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8).

Pneumoni hos pasienter med astma

Forekomsten av pneumoni hos pasienter med astma var vanlig ved den høyere dosen. Forekomsten av pneumoni hos pasienter med astma som bruker flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram var numerisk høyere sammenlignet med de som brukte flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, eller placebo (se pkt 4.8). Ingen risikofaktorer ble identifisert.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose intoleranse, lapp laktasemangel eller glukose galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemiddel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonfuroat/vilanterol ved kliniske doser blir betraktet som lite sannsynlig på grunn av den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalerte doser.

Interaksjoner med betablokkere

Beta₂-adrenerge hemmere kan svekke eller blokkere effekten av beta₂-adrenerge agonister. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive beta₂-adrenerge hemmere bør unngås med mindre det er tungtveiende grunner for bruk.

Interaksjoner med CYP3A4 hemmere

Flutikasonfuroat og vilanterol undergår begge en omfattende first-pass metabolisme mediert av leverenzymet CYP3A4.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ritonavir, produkter som inneholder kobicistat) siden det vil kunne gi økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol. Samtidig bruk skal unngås hvis ikke fordelene oppveier den økte risikoen for bivirkninger relatert til systemiske kortikosteroider. Ved samtidig bruk skal pasienter derfor følges opp i forhold til bivirkninger relatert til bruk av systemiske kortikosteroider. En CYP3A4 interaksjonsstudie med gjentakende dose ble utført hos friske individer med flutikasonfuroat og vilanterol i kombinasjon (184/22 mikrogram) og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg). Samtidig bruk økte flutikasonfuroat AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} med et gjennomsnitt på henholdsvis 36 % og 33 %. Økningen i flutikasonfuroat eksponering ble assosiert med en 27 % reduksjon i 0-24-timers vektet gjennomsnittlig serum kortisol. Samtidig bruk økte vilanterol AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} med i gjennomsnitt henholdsvis 65 % og 22 %. Økningen i vilanterol eksponering ble ikke assosiert med en økning i systemiske effekter, relatert til beta₂-agonister, på hjerterytme, serumkalium eller QTcF-intervall.

Interaksjon med P-glykoprotein hemmere

Flutikasonfuroat og vilanterol er begge substrater for P-glykoprotein (P-gp). En klinisk farmakologistudie på friske forsøkspersoner med samtidig inntak av vilanterol og den potente P-gp og den moderate CYP3A4-hemmeren verapamil viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til vilanterol. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført på samtidig administrering av en spesifikk P-gp hemmer og flutikasonfuroat.

Sympatomimetiske legemidler

Samtidig administrering av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som en del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av flutikasonfuroat/vilanterol. Relvar Ellipta bør ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller legemidler som inneholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet som ikke er klinisk relevant ved eksponering (se pkt. 5.3). Det er ingen eller begrensede data på bruken av flutikasonfuroat og vilanteroltrifenatat hos gravide kvinner.

Behandling av gravide kvinner med flutikasonfuroat/vilanterol bør kun vurderes dersom den forventede nytten for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenatat og/eller metabolitter i morsmelk, men andre kortikosteroider og beta₂-agonister er påvist i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

En beslutning må tas om enten å avslutte ammingen eller seponere flutikasonfuroat /vilanterol behandling tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har imidlertid ikke vist effekter av flutikasonfuroat/vilanteroltrifenatat på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Flutikasonfuroat eller vilanterol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Data fra store kliniske studier ved astma og kols ble brukt til å bestemme frekvensen av bivirkninger forbundet med flutikasonfuroat /vilanterol. I det kliniske utviklingsprogrammet for astma ble totalt 7034 pasienter inkludert i en samlet vurdering av bivirkninger. I det kliniske utviklingsprogrammet for kols ble totalt 6237 pasienter inkludert i en integrert vurdering av bivirkninger.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av flutikasonfuroat og vilanterol var hodepine og nasofaryngitt. Med unntak av pneumoni og frakturer, var sikkerhetsprofilen lik for pasienter med astma og kols. I løpet av de kliniske studiene, ble pneumoni og frakturer hyppigere observert hos pasienter med kols.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene er listet etter organklasse og frekvens. Følgende konvensjon er brukt for klassifisering av frekvensene: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni* Øvre luftveisinfeksjon Bronkitt Influensa Candidainfeksjoner i munn og svelg	Vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylakse, angioødem, utslett og urtikaria.	Sjelden
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor	Svært vanlig Sjelden
Øyesykdommer	Tåkesyn (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig
Psykiatriske lidelser	Angst	Sjelden
Hjertesykdommer	Ekstrasystoler Hjertebank Takykardi	Mindre vanlig Sjelden Sjelden
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt Paradoksals bronkospasme Orofaryngeal smerte Bihulebetennelse Faryngitt Rhinitt Hoste Heshet	Svært vanlig Sjelden Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi Ryggsmerter Frakturer** Muskelspasmer	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlig

*, ** Se under ”Beskrivelse av utvalgte bivirkninger”

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Pneumoni (se pkt. 4.4)

I en samlet analyse av to replikerte ett års-studier med totalt 3255 pasienter med moderat til alvorlig kols (gjennomsnittlig, predikert post- bronkodilator FEV₁ ved screening på 45%, standardavvik 13%) som hadde hatt en eksaserbasjon foregående år (n=3255), var antall tilfeller av pneumoni per 1000 pasientår 97,9 med FF/VI 184/22, 85,7 for FF/VI 92/22 og 42,3 i VI 22 gruppen. For alvorlig grad av pneumoni var tilsvarende tall henholdsvis 33,6, 35,5 og 7,6, mens tilsvarende for pneumoni som krevde sykehusinnleggelse eller intervensjon var antall hendelser per 1000 pasientår 35,1 for FF/VI 184/22, 42,9 med FF/VI 92/22, 12,1 med VI 22. Avslutningsvis var tilfeller av fatal pneumoni, justert for eksponeringstid, 8,8 for FF/VI 184/22 mot 1,5 for FF/VI 92/22 og 0 for VI 22.

I en placebo-kontrollert studie (SUMMIT) hos pasienter med moderat kols (gjennomsnittlig prosent post- bronkodilator FEV₁ ved screening på 60%, standardavvik 6%) og med tidligere eller økt risiko for kardiovaskulær sykdom, var forekomsten av pneumoni med FF/VI, FF, VI og placebo henholdsvis: bivirkninger (6%, 5%, 4%, 5%); alvorlige bivirkninger (3%, 4%, 3%, 3%); vurdert som behandlingsdødsfall forårsaket av pneumoni (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); de eksponeringsjusterte ratene (per 1000 behandlingsår) var henholdsvis: bivirkninger (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); alvorlige bivirkninger (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); vurdert som behandlingsdødsfall forårsaket av pneumoni (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

I en samlet analyse av 11 studier med astma (7034 pasienter), var insidensen av pneumoni per 1000 pasientår 18,4 for FF/VI 184/22 mot 9,6 for FF/VI 92/22 og 8,0 i placebogruppen.

**Frakturer

I to dupliserte 12 måneders studier av totalt 3255 pasienter med kols var forekomsten av benfrakturer lav i alle behandlingsgrupper, med en høyere forekomst av tilfeller i alle Relvar Ellipta-grupper (2 %) sammenlignet med vilanterol 22 mikrogram-gruppen (<1 %). Selvom det var flere frakturer i Relvar Ellipta-gruppene sammenlignet med vilanterol 22 mikrogram-gruppen, oppstod frakturer som er typisk assosiert med kortikosteroidbruk (spinalkompresjon, thoracolumbar vertebrale frakturer, hofte- og hofteledd-frakturer) i <1 % av Relvar Ellipta og vilanterol behandlingsgruppene.

I SUMMIT studien var forekomsten av alle frakturer med FF/VI, FF, VI og placebo 2% i hver behandlingsgruppe; frakturer normalt assosiert med ICS-bruk var mindre enn 1 % i hver behandlingsgruppe. De eksponeringsjusterte ratene (per 1000 behandlingsår) for alle frakturer var henholdsvis 13,6, 12,8, 13,2 og 11,5; frakturer normalt assosiert med ICS-bruk var 3,4, 3,9, 2,4 og 2,1.

I en integrert analyse av 11 studier med astma (7034 pasienter), var forekomsten av frakturer <1 %, og vanligvis assosiert med traume.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

En overdose av flutikasonfuroat/vilanterol kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkludert de som har blitt sett ved overdosering av andre beta₂-agonister, og i samsvar med kjente effekter av denne klassen av kortikosteroider til inhalasjon (se pkt. 4.4).

Behandling

Det er ingen spesifikk behandling for en overdose av flutikasonfuroat/vilanterol. Ved tilfeller av overdosering bør pasienten gis generell støttende behandling og monitoreres tilstrekkelig.

Kardioselektiv beta-blokkering bør kun vurderes ved omfattende effekter av vilanterol overdose, som er av klinisk betydning, og ikke svarer til støttende tiltak. Kardioselektive beta-blokkerende legemidler bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt bronkospasme.

Ytterligere håndtering bør skje som klinisk indisert, eller som anbefalt av Giftinformasjonen, der dette er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive lungesykdommer, adrenergika og andre legemidler for obstruktive lungesykdommer, ATC-kode: R03AK10

Virkningsmekanisme

Flutikasonfuroat og vilanterol representerer to klasser av legemidler (et syntetisk kortikosteroid og en selektiv langtidsvirkende beta₂-agonist).

Farmakodynamiske effekter

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat er et syntetisk trifluorinert kortikosteroid med en potent anti-inflammatorisk effekt. Den nøyaktige virkningsmekanisme for hvordan flutikasonfuroat har effekt på astma- og kols symptomer er ikke kjent. Kortikosteroider har vist seg å ha et stort spekter av effekter på flere celletyper (f.eks. eosinofiler, makrofager, lymfocytter) og mediatorer (f.eks. cytokiner og kjemokiner involvert i inflammasjon).

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat er en selektiv langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (LABA). De farmakologiske effektene av beta₂-adrenoseptor agonister, inkludert vilanteroltrifenatat, kan i det minste delvis tilskrives stimulering av intracellulær adenylyl syklase, enzymet som katalyserer omdannelsen av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3'5'-adenosinmonofosfat (syklisk AMP). Økte syklisk AMP-nivåer forårsaker relaksasjon av den glatte muskulaturen i bronkiene og hemmer frigjøring av mediatorer ved en øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene.

Molekylære interaksjoner oppstår mellom kortikosteroider og LABA, der steroider aktiverer beta₂-reseptorgenet, øker reseptorantallet og følsomheten og LABA fremmer glukokortikoidreseptorens steroidavhengige aktivering, og forsterker cellekjerne transport. Disse synergiske interaksjonene blir reflektert i en økt anti-inflammatorisk aktivitet som har blitt demonstrert *in vitro* og *in vivo* i en rekke inflammatoriske celler som er relevante for patofysiologien av både astma og kols. En større anti-inflammatorisk effekt ble sett i perifere blodmononukleære celler fra kols-pasienter når kombinasjonen av flutikasonfuroat/vilanterol ble sammenlignet med kun flutikasonfuroat ved konsentrasjoner oppnådd med kliniske doser. Den økte anti-inflammatoriske effekten av LABA komponenten var lik den som ble oppnådd med andre ICS/LABA kombinasjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Astma

Tre fase III randomiserte dobbel-blindede studier (HZA106827, HZA106829 og HZA106837) av forskjellig varighet evaluerte sikkerhet og effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos voksne og ungdommer med vedvarende astma. Alle forsøkspersonene brukte ICS (kortikosteroid til inhalasjon)

med eller uten LABA i minst 12 uker i forkant av første besøk. I HZA106837 hadde alle pasientene minst én eksaserbasjon i året, som krevde behandling med orale kortikosteroider i tiden før første besøk. HZA106827 hadde en varighet på 12 uker, og evaluerte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=201] og FF 92 mikrogram [n=205] sammenlignet med placebo [n=203], alle administrert én gang daglig. HZA106829 hadde en varighet på 24 uker, og evaluerte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=197] og FF 184 mikrogram [n=194]. Begge ble administrert én gang daglig, og sammenlignet med FP 500 mikrogram administrert to ganger daglig [n=195].

I HZA106827/HZA106829 var felles primære effektendepunkter endring i trough (pre-bronkodilator og pre-dose) FEV₁ fra baseline til slutten av behandlingsperioden hos alle forsøkspersoner, samt vektet gjennomsnitt av FEV₁verdier over 0-24 timer post-dose, regnet ut hos et utvalg av forsøkspersonene i slutten av behandlingsperioden. Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period) i løpet av behandlingen var et sekundært endepunkt. Resultatene for de primære og de viktigste sekundære endepunktene i disse studiene er beskrevet i Tabell 1 (absolutt behandlingsdifferanse er angitt).

Tabell 1 - Resultater fra primære og sekundære endepunkter i HZA106827 og HZA106829

Studienummer	HZA106829		HZA106827	
Behandlingsdose av FF/VI*(mikrogram)	FF/VI 184/22 Én gang daglig vs FF 184 Én gang daglig	FF/VI 184/22 Én gang daglig vs FP 500 To ganger daglig	FF/VI 92/22 Én gang daglig vs FF 92 Én gang daglig	FF/VI 92/22 Én gang daglig vs placebo Én gang daglig
Forandring fra baseline i Trough FEV₁ "Last Observation Carried Forward" (LOCF)				
Behandlingsforskjell	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-verdi	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95 % KI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Vektet gjennomsnitt av FEV₁verdier over 0-24 timer post-dose				
Behandlingsdifferanse	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-verdi	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95 % KI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period)				
Behandlingsdifferanse	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
P-verdi	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(4,9, 18,4)	(-0,4, 13,1)	(4,3, 16,8)	(13,0, 25,6)
Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten symptomer				
Behandlingsdifferanse	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
P-verdi	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(2,0, 14,8)	(-1,6, 11,3)	(6,2, 18,1)	(12,0, 23,9)
Forandring fra baseline av PEF-målinger morgen (Peak Expiratory Flow)				
Behandlingsdifferanse	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P-verdi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,3, 41,7)	(24,8, 41,1)	(7,9, 21,3)	(26,5, 40,0)
Forandring fra baseline av PEF-målinger ettermiddag (Peak Expiratory Flow)				
Behandlingsdifferanse	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P-verdi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,5, 38,9)	(18,0, 34,3)	(5,8, 18,8)	(21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol

HZA106837 var av variabel behandlingsvarighet (fra et minimum på 24 uker til et maksimum på 76 uker, hvor majoriteten av pasientene ble behandlet i minst 52 uker). I HZA106837 ble pasienter randomisert slik at de fikk enten flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1009] eller FF 92 mikrogram [n=1010], begge administrert én gang daglig. I HZA106837 var det primære endepunktet "tid til første alvorlige eksaserbasjonen av astma". En alvorlig eksaserbasjon av astma ble definert som

en forverring av astma som krever bruk av systemiske kortikosteroider i minst tre dager eller en innleggelse på sykehus, eller besøk på akuttmottak, grunnet astma som krever systemiske kortikosteroider. Justert gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV₁ ble også evaluert som et sekundært endepunkt.

I HZA106837 var risikoen for å oppleve tilfeller med alvorlig eksaserbasjon av astma redusert med 20 % for pasienter som fikk flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram alene (hazard ratio 0,795, p=0,036; 95 % KI 0,642, 0,985). Forekomsten av tilfeller med alvorlig eksaserbasjoner av astma per pasient per år var 0,19 i FF 92mikrogram gruppen (ca. 1 hvert 5. år) og 0,14 i flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram gruppe (ca 1 hvert 7. år). Frekvensen av eksaserbasjoner for flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram mot FF 92 mikrogram var 0,755 (95 % KI 0,603, 0,945). Dette representerer en 25 % reduksjon av forekomsten av tilfeller med alvorlig eksaserbasjoner for forsøkspersoner behandlet med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram (p=0,014). Den 24 timer lange bronkodilaterende effekten til flutikasonfuroat/vilanterol ble opprettholdt gjennom en periode på ett års behandling, uten tegn til å få redusert effekt (ingen takyfyllaksi). Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram viste en jevn forbedring av trough FEV₁ på mellom 83 ml og 95 ml ved uke 12, 36 og 52 og ved endepunktet sammenlignet med FF 92 mikrogram (p<0,001; 95 % KI 52, 126 ml ved endepunktet). 44 % av pasientene i flutikasonfuroat/vilanterol Ellipta 92/22 mikrogramgruppen var godt kontrollert (ACQ7≤0,75) ved slutten av behandlingsperioden, sammenlignet med 36 % av forsøkspersonene i FF 92 mikrogram-gruppen (p<0,001; 95 % KI 1,23, 1,82).

Studier sett i forhold til salmeterol/flutikasonpropionat kombinasjoner

I en 24 ukers studie (HZA113091) hos voksne og ungdommer med vedvarende astma, viste både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, gitt én gang daglig om kvelden, og salmeterol/FP 50/250 mikrogram, gitt to ganger daglig, forbedret lungefunksjon i forhold til baseline. Justert gjennomsnittlig (vektet gjennomsnitt) økning fra baseline i 0-24 timers FEV₁ på 341 ml (flutikasonfuroat/vilanterol) og 377 ml (salmeterol FP) viste generelt en forbedring i lungefunksjon over 24 timer for begge behandlingene. Forskjellene i justert gjennomsnitt på 37 ml mellom disse to gruppene var ikke statistisk signifikante (p=0,162). For trough FEV₁, oppnådde forsøkspersoner i flutikasonfuroat/vilanterol gruppen en LS gjennomsnittlig endring fra baseline på 281 ml og forsøkspersoner i salmeterol/FP gruppen en endring på 300 ml; (forskjellen i justert gjennomsnitt på 19 ml (95 % KI: -0,073, 0,034) var ikke statistisk signifikant (p=0,485)).

Ingen sammenligningsstudier mot salmeterol eller mot andre ICS/LABA kombinasjoner er utført for tilstrekkelig å sammenligne effektene på astma-eksaserbasjoner.

Flutikasonfuroat monoterapi

En 24 ukers randomisert, dobbelblindet, placebo-kontrollert studie (FFA112059) evaluerte sikkerhet og effekt av FF 92 mikrogram én gang daglig [n= 114] og FP 250 mikrogram to ganger daglig [n=114] mot placebo [n=115] hos voksne og ungdom med vedvarende astma. Alle forsøkspersonene måtte ha brukt en stabil dose inhalert kortikosteroid (ICS) i minst 4 uker i forkant av første besøk (screening visit), og bruken av LABA var ikke tillatt i disse 4 ukene. Det primære effektendepunktet var forandring fra baseline i trough (pre-bronkodilator og pre-dose) FEV₁ ved slutten av behandlingsperioden, målt i siste kliniske besøk. Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period) i løpet av behandlingen var et sekundært endepunkt. På 24-ukers tidspunktet, viste FF og FP en økt trough FEV₁ på 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, p=0,009) og 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, p=0,011) sammenlignet med placebo. Både FF og FP økte andelen av 24 timers perioder uten anfallsmedisin med henholdsvis 14,8 % (95 % KI 6,9, 22,7, p< 0,001) og 17,9 % (95 % KI 10,0 , 25,7, p<0,001) mot placebo.

Studie på allergeneksposering

Den bronkiebeskyttende effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på tidlig og sen astmatisk respons overfor inhalert allergen ble evaluert i en doserepererende, placebokontrollert fire-

veis crossover studie (HZA113126) hos pasienter med mild astma. Pasienter ble randomisert til å få enten flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, FF 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo én gang daglig i 21 dager, etterfulgt av en eksponering for allergen 1 time etter den siste dosen. Allergenet var husstøvmidd, katt eller bjørkepollen, og utvalget var basert på individuelle screening-tester. Serier med FEV₁-målinger ble sammenlignet med verdier på pre-allergen eksponering, tatt etter inhalasjon av saltvann (baseline). Generelt ble den beste effekten på tidlig astmatisk respons sett med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram eller vilanterol 22 mikrogram alene. Både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og FF 92 mikrogram opphevet nesten fullstendig den senastmatiske responsen sammenlignet med vilanterol alene. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 ga en signifikant bedre beskyttelse mot allergenindusert bronkial hyperreaktivitet sammenlignet med FF- eller vilanterol monoterapi vurdert med en metakolintest på dag 22.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen om å sende resultater fra studier med Relvar Ellipta i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved astma (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten for flutikasonfuroat og vilanterol, når den blir administrert til inhalasjon, var i gjennomsnitt henholdsvis 15,2 % og 27,3 %. Den orale biotilgjengeligheten for både flutikasonfuroat og vilanterol var lav, i gjennomsnitt henholdsvis 1,26 % og <2 %.

Gitt denne lave orale biotilgjengeligheten, er systemisk eksponering for flutikasonfuroat og vilanterol etter inhalasjon primært på grunn av absorpsjon av den inhalerte delen av dosen som avgis til lungene.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering, er både flutikasonfuroat og vilanterol distribuert i stor grad med gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state på henholdsvis 661 l og 165 l. Både flutikasonfuroat og vilanterol har en lav assosiasjon med røde blodceller. Plasma-proteinbindingen *in vitro* i humant plasma av flutikasonfuroat og vilanterol var høy, i gjennomsnitt henholdsvis >99,6 % og 93,9 %. Det var ingen reduksjon i mengden plasma-proteinbinding hos forsøkspersoner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Flutikasonfuroat og vilanterol er substrater for P-glykoprotein (P-gp), men samtidig administrasjon av flutikasonfuroat/vilanterol med P-gp-hemmere vurderes som lite sannsynlig å påvirke systemisk eksponering av flutikasonfuroat eller vilanterol, siden de begge er godt absorberbare molekyler.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro* data, er de viktigste metabolismeveiene for både flutikasonfuroat og vilanterol i mennesker mediert hovedsakelig av CYP3A4.

Flutikasonfuroat blir primært metabolisert gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbotioat-gruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroid aktivitet. Vilanterol blir primært metabolisert av O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert β_1 - og β_2 -agonist aktivitet.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon i mennesker ble flutikasonfuroat eliminert hovedsakelig ved metabolisme, hvor metabolittene nesten utelukkende ble utskilt i feces, med <1 % av bevart radioaktiv dose utskilt i urinen.

Etter oral administrasjon, ble vilanterol eliminert hovedsakelig ved metabolisme, etterfulgt av utskilling av metabolitter i urin og feces, med omtrent henholdsvis 70 % og 30 % av den radioaktive

dosen i en radiomerket studie i mennesker utført ved oral administrasjon. Den tilsynelatende plasma halveringstid av vilanterol etter en enkelt inhalasjon av flutikasonfuroat/vilanterol var i gjennomsnitt 2,5 timer. Den effektive halveringstid for akkumulering av vilanterol, som bestemmes etter inhalert administrasjon av gjentatte doser med vilanterol 25 mikrogram, er 16,0 timer hos personer med astma og 21,3 timer hos personer med kols.

Pediatrik populasjon

For ungdom (12 år og eldre), er det ingen anbefalt endring i dose. Farmakokinetikken for flutikasonfuroat/vilanterol hos pasienter som er yngre enn 12 år har ikke blitt studert. Sikkerhet og effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos barn under 12 år har foreløpig ikke blitt fastslått.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter (> 65 år)

Effekter av alder på farmakokinetikken til flutikasonfuroat og vilanterol ble bestemt i fase III studier ved kols og astma. Det var ingen evidens for at alder (12-84) påvirker farmakokinetikken til flutikasonfuroat og vilanterol i forsøkspersoner med astma.

Det er ingen anbefalte endringer i dose verken for personer med astma eller kols.

Redusert nyrefunksjon

En klinisk farmakologistudie av flutikasonfuroat/vilanterol viste at alvorlig redusert nyrefunksjon (creatinine clearance <30 ml/min) ikke resulterte i noen betydelig større eksponering av flutikasonfuroat eller vilanterol, eller mer merkbare systemiske effekter av kortikosteroider eller beta₂-agonister sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Effektene av hemodialyse har foreløpig ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Etter repeterende dosering av flutikasonfuroat/vilanterol i 7 dager, var det en økning i systemisk eksponering av flutikasonfuroat (opp til tre ganger så mye, målt ved $AUC_{(0-24)}$) hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C) sammenlignet med friske. Økningen i systemisk eksponering hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B; flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram) ble assosiert med en gjennomsnittlig reduksjon i serum kortisol på 34 % sammenlignet med friske. Systemisk eksponering ved dose-normalisert flutikasonfuroat var lik for personer med moderat og alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh B eller C).

Etter repetert dosering av flutikasonfuroat/vilanterol i 7 dager, var det ingen betydelig økning i systemisk eksponering av vilanterol (C_{max} og AUC) hos personer med mild, moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C).

Det var ingen klinisk relevante effekter av kombinasjonen flutikasonfuroat/vilanterol på beta-adrenerge systemiske effekter (hjerterefreknens eller kalium i serum) hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (vilanterol, 22 mikrogram) eller med alvorlig nedsatt leverfunksjon (vilanterol, 12,5 mikrogram), sammenlignet med friske personer.

Andre spesielle populasjoner

Hos personer med astma, var estimert flutikasonfuroat $AUC_{(0-24)}$ for øst-asiatiske, japanske og sørøst-asiatiske pasienter (12-13 % av pasientene) i gjennomsnitt 33 % til 53 % høyere sammenlignet med andre raser. Det var imidlertid ingen evidens for at høyere systemisk eksponering i denne

populasjonen er forbundet med større effekt på 24 timers kortisolutskillelse i urin. I gjennomsnitt er vilanterol C_{max} forventet å være 220 til 287 % høyere enn $AUC_{(0-24)}$ for personer fra et asiatick opphav sammenlignet med personer av en annen rase. Det var imidlertid ingen evidens for at høyere vilanterol C_{max} resulterte i klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvensen.

Kjønn, vekt og BMI

Det var ingen evidens for at kjønn, vekt eller BMI (kroppsmasseindeks) påvirker farmakokinetikken til flutikasonfuroat, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III data hos 1213 personer med astma (712 kvinner).

Det var ingen evidens for at kjønn, vekt eller BMI (kroppsmasseindeks) påvirker farmakokinetikken til vilanterol, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 856 personer med astma (500 kvinner).

Ingen dosejusteringer er nødvendig basert på kjønn, vekt eller BMI.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske og toksikologiske effekter sett med flutikasonfuroat eller vilanterol i prekliniske studier var de som vanligvis er assosiert med enten glukokortikoider eller beta₂-agonister. Administrasjon av flutikasonfuroat kombinert med vilanterol resulterte ikke i noen signifikant ny toksisitet.

Genotoksisitet og karsinogenisitet

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat var ikke genotoksisk i et standardisert studieprogram, og var ikke karsinogent i livslange inhalasjonsstudier hos rotter eller mus ved eksponeringer lik de ved maksimal anbefalt dose til mennesker, basert på AUC.

Vilanteroltrifenatat

I genotoksisitetsstudier, var vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) og trifenyldiksyre ikke genotoksiske. Dette indikerer at vilanterol (som trifenatate) ikke utgjør noen genotoksisk risiko for mennesker.

I samsvar med funn fra andre beta₂-agonister, viste livslange inhalasjonsstudier at vilanteroltrifenatat forårsaket proliferative effekter på reproduksjonsorganer hos kvinnelige rotter og mus og rottenes hypofyse. Det var ingen økning i forekomst av tumorer hos rotter eller mus eksponert for henholdsvis 2 eller 30 ganger så høye doser som det som er anbefalt som maksimal dose for mennesker, basert på AUC.

Reproduksjonstoksisitet

Flutikasonfuroat

Effekter sett etter inhalert administrasjon av flutikasonfuroat i kombinasjon med vilanterol hos rotter var lik de som har blitt sett med flutikasonfuroat alene. Flutikasonfuroat var ikke teratogen hos rotter eller kaniner, men gav forsinket utvikling hos rotter, og forårsaket abort hos kaniner da moren fikk toksiske doser. Det var ingen effekt på rotters utvikling ved eksponering for omtrent 3 ganger så høy dose som maksimal anbefalt dose, basert på AUC.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat var ikke teratogen hos rotter. I inhalasjonsstudier hos kaniner, forårsaket vilanteroltrifenatate effekter lik de som er sett med andre beta₂-agonister (ganespalte, åpne øyelokk, forbenet brystben og fleksible lemmer /malrotasjon). Gitt subkutant, var det ingen effekter ved eksponering for

84 ganger høyere enn det som er maksimalt anbefalt dose for mennesker, basert på AUC. Verken flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenatat hadde noen uønskede effekter på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Dersom den har vært oppbevart i kjøleskap, la inhalatoren ligge i romtemperatur i minst én time før bruk.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Må brukes innen 6 uker etter at folieboksen er åpnet.
Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på et eget felt på etiketten. Datoen bør påføres så snart inhalatoren tas ut av folieboksen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalatoren består av en lysegrå beholder, et gult beskyttelseslokk for munnstykket og en doseteller, pakket inn i en folielaminert folieboks som inneholder en pose med tørrestoff. Folieboksen er forseglet med et avrivbart folielokk.

Inhalatoren inneholder to laminerte strimler av aluminiumsfolie med 14 eller 30 doser.

Inhalatoren er en fler-komponent-enhet bestående av polypropylen, polyetylen med høy tetthet, polyoksymetylen, polybutylentereftalat, akrylonitril-butadien-styren, polykarbonat og rustfritt stål.

Pakningsstørrelser med inhalatorer med 14 eller 30 doser.
Multipakninger med inhalatorer med 3 x 30 doser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

For brukerveiledning, se pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. november 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priority Street
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ
Storbritannia

Glaxo Operations UK Ltd (trading as GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Storbritannia.

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Innsende en endelig klinisk studierapport for intervensjonsstudien etter gitt markedsføringstillatelse for å undersøke nærmere risiko for pneumoni med Relvar Ellipta sammenlignet med andre ICS/LABA i fast dosekombinasjon i behandlingen av astma, i henhold til protokoll avtalt med Komitéen.	30 Juni 2018
--	--------------

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTRE KARTONG (KUN ENKEL- OG FLERPAKNINGER)**

92/22 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 92 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

14 doser

30 doser

3 x 30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til inhalasjon
ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

relvar ellipta 92:22

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTRE KARTONG (KUN ENKEL- OG FLERPAKNINGER)**

184/22 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 184 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

14 doser

30 doser

3 x 30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til inhalasjon
ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

relvar ellipta 184:22

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DEN MIDTRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX- KUN FLERPAKNING)

92/22 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 92 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 doser

1 inhalator med 30 doser

Komponent av en flerpakning, skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til inhalasjon
ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/886/003

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

relvar ellipta 92:22

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**DEN MIDTRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX- KUN FLERPAKNING)****184/22 mikrogram****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 184 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 doser

1 inhalator med 30 doser

Komponent av en flerpakning, skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)Til inhalasjon
ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**EXP
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/886/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

relvar ellipta 184:22

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

ETIKETT PÅ FOLIEBOKSEN

92/22 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispersert

flutikasonfuroat/vilanterol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GSK logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Skal ikke åpnes før man er klar til å inhalere.
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

14 doser

30 doser

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

ETIKETT PÅ FOLIEBOKSEN

184/22 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GSK logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Skal ikke åpnes før man er klar til å inhalere.
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

14 doser

30 doser

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ INHALATOREN

92/22 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

Til inhalasjon

2. UTLØPSDATO

EXP:

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

Kastes innen:

3. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

4. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

14 doser

30 doser

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ INHALATOREN

184/22 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

Til inhalasjon

2. UTLØPSDATO

EXP:

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

Kastes innen:

3. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

4. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

14 doser

30 doser

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Relvar Ellipta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Relvar Ellipta
3. Hvordan du bruker Relvar Ellipta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Relvar Ellipta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Trinn-for-trinn instruksjoner

1. Hva Relvar Ellipta er og hva det brukes mot

Relvar Ellipta inneholder to virkestoffer: flutikasonfuroat og vilanterol. To ulike styrker av Relvar Ellipta er tilgjengelig: flutikasonfuroat 92 mikrogram/vilanterol 22 mikrogram og flutikasonfuroat 184 mikrogram/vilanterol 22 mikrogram.

Styrken med 92/22 mikrogram brukes for regelmessig behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (**kols**) hos voksne og **astma** hos voksne og unge fra 12 år.

Styrken med 184/22 mikrogram brukes til behandling av **astma** hos voksne og barn over 12 år.

Relvar Ellipta bør brukes hver dag og ikke bare når du har pusteproblemer eller andre symptomer på kols og astma. Den bør ikke brukes til akutt behandling av tetthet eller piping. Dersom du opplever et slikt anfall, må du bruke en inhalator med rask virkning (slik som salbutamol).

Flutikasonfuroat tilhører en gruppe av legemidler som kalles kortikosteroider, ofte kalt steroider. Kortikosteroider reduserer betennelse. De reduserer hevelse og irritasjon i de små luftveiene i lungene og dermed lettes pusteproblemene gradvis. Kortikosteroider er også med på å forhindre astmaanfall og forverring av kols.

Vilanterol tilhører en gruppe av legemidler som kalles langtidsvirkende bronkodilatorer. Den får musklene i de små luftveiene i lungene til å slappe av. Dette gjør at luftveiene lettere åpner seg og gjør det enklere å få luft inn og ut gjennom lungene. Når det tas regelmessig, hjelper det de små luftveiene til å holde seg åpne.

Når du tar disse to virkestoffene sammen regelmessig, vil de hjelpe med å kontrollere pusteproblemene dine mer enn hvert legemiddel alene.

Astma er en alvorlig, langvarig lungesykdom hvor musklene rundt de små luftveiene blir trange (bronkokonstriksjon) og hovne og irriterte (betennelse). Symptomene kommer og går og inkluderer kortpustethet, piping, tetthet i brystet og hoste.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) er en alvorlig, kronisk lungesykdom hvor luftveiene blir betente og tykke. Symptomene inkluderer kortpustethet, hoste, ubehag i brystet og opphostning av slim. Relvar Ellipta er vist å redusere oppblussing av symptomer på kols.

2. Hva du må vite før du bruker Relvar Ellipta

Bruk ikke Relvar Ellipta

- dersom du er **allergisk** overfor flutikasonfuroat, vilanterol eller noen av de andre innholdsstoffene i legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tror det ovenfor gjelder deg, **ikke bruk Relvar Ellipta** før du har sjekket dette med legen din.

Vis spesiell forsiktighet med Relvar Ellipta

Rådfør deg med lege før du bruker Relvar Ellipta:

- dersom du har **leversykdom**, fordi du kan ha høyere sannsynlighet for å få bivirkninger. Hvis du har moderat eller alvorlig leversykdom vil legen begrense dosen din til den laveste styrken av Relvar Ellipta (92/22 mikrogram en gang daglig).
- dersom du har **hjerteproblemer** eller **høyt blodtrykk**.
- dersom du har tuberkulose i lungene eller andre langvarige eller ubehandlede infeksjoner.
- dersom du har eller har hatt diabetes.
- dersom du har **problemer med skjoldbruskkjertelen**.
- dersom du har **lavt kaliumnivå** i blodet.
- dersom du opplever tåkesyn eller andre synsforstyrrelser

Rådfør deg med legen din før du bruker dette legemidlet dersom du tror noe av dette gjelder deg.

Akutte pusteproblemer

Dersom pusten din eller piping forverres rett etter bruk av Relvar Ellipta, **må du slutte å ta den og oppsøke lege** umiddelbart.

Infeksjoner i lungene

Dersom du bruker dette legemidlet mot kols kan du være utsatt for en økt risiko for å utvikle infeksjon i lungene, kjent som pneumoni. Se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger" for informasjon om symptomer som du bør være klar over når du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med legen din så raskt som mulig dersom du utvikler noen av disse symptomene.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn under 12 år til behandling av astma eller til barn og ungdom i alle aldre til behandling av kols.

Andre legemidler og Relvar Ellipta

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Noen legemidler kan påvirke hvordan dette legemidlet virker eller gjøre det mer sannsynlig at du kan få bivirkninger. Disse inkluderer:

- betablokkere, f.eks. metoprolol, som brukes til å behandle **høyt blodtrykk** eller **en hjertelidelse**.
- ketokonazol, brukes til behandling av **soppinfeksjoner**.

- ritonavir eller kobicistat, brukes til behandling av **HIV-infeksjoner**.
- langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister, slik som salmeterol.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du tar noen av disse legemidlene. Legen din ønsker å følge deg nøye opp hvis du tar noen av disse legemidlene, siden de kan øke bivirkningene av Relvar.

Graviditet

Relvar Ellipta bør kun vurderes til gravide kvinner dersom de forventede fordelene oppveier risiko ved bruk.

Rådfør deg med legen din dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid før du tar dette legemidlet.

Amming

Det er ikke kjent om dette legemidlet utskilles i morsmelk. Derfor kan man ikke utelukke en risiko for den nyfødte som ammes.

Dersom du ammer, **rådfør deg med legen din** før du tar Relvar Ellipta.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet påvirker din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Relvar Ellipta inneholder laktose

Rådfør deg med legen din før du bruker dette legemidlet dersom du har blitt diagnostisert med en intoleranse overfor noen sukkerarter, eller overfor melkeprotein.

3. Hvordan du bruker Relvar Ellipta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er

Astma

Den anbefalte dosen til behandling av astma er én inhalasjon (92 mikrogram av flutikasonfuroat og 22 mikrogram av vilanterol) én gang daglig på samme tid hver dag.

Dersom du har alvorlig astma, kan legen din bestemme at du bør bruke en inhalasjon av den høyeste styrken (184 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol). Denne dosen brukes også én gang daglig til samme tid hver dag.

Kols

Den anbefalte dosen til behandling av kols er én inhalasjon (92 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol) én gang daglig til samme tid hver dag.

Den høyeste styrken av Relvar Ellipta er ikke egnet til behandling av kols.

Bruk Relvar Ellipta til samme tid hver dag siden den virker i 24 timer

Det er veldig viktig at du bruker dette legemidlet hver dag som avtalt med legen din. Dette vil hjelpe deg til å være uten symptomer gjennom dagen og natten.

Relvar Ellipta bør ikke brukes til å lette akuttanfall av tetthet eller piping. Dersom du får et slikt anfall, må du bruke en inhalator med rask virkning (slik som salbutamol).

Dersom du føler at du blir tett eller piper i brystet oftere enn normalt, eller dersom du må bruke din inhalator med rask virkning oftere enn vanlig, ta kontakt med legen din.

Praktisk bruk av Relvar Ellipta

Se ”Trinn-for-trinn instruksjoner” etter avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget for fullstendig informasjon.

Du trenger ikke å klargjøre Relvar Ellipta på noen måte, heller ikke før førstegangsbruk.

Dersom dine symptomer ikke forbedres

Dersom dine symptomer (tetthet, piping, hoste) ikke forbedres, eller forverres, eller dersom du må bruke din inhalator med rask virkning oftere:

kontakt legen din så raskt som mulig.

Dersom du bruker mer Relvar Ellipta enn du bør

Hvis du ved et uhell har fått i deg mer Relvar Ellipta enn legen har forskrevet, ta kontakt med lege eller apotek. Du kan kjenne at hjertet ditt slår raskere enn normalt, at du føler deg skjelven eller får hodepine.

Dersom du har fått i deg mer enn det som er forskrevet i en lengre periode er det spesielt viktig at du rådfører deg med lege eller apotek. Grunnen til dette er at større doser av Relvar Ellipta kan redusere mengden av steroidhormoner produsert naturlig i kroppen din.

Dersom du har glemt å ta Relvar Ellipta

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta da den neste dosen til vanlig tid.

Dersom du piper, blir tett eller utvikler noen andre symptomer på astmaanfall, **bruk din inhalator med rask virkning** (f.eks. salbutamol) og rådfør deg med lege.

Rådfør deg med lege før du avbryter behandling med Relvar Ellipta

Bruk dette legemidlet så lenge legen din anbefaler det. Det vil bare være effektivt så lenge du bruker legemidlet. Ikke stopp med å bruke det uten at legen din gir deg råd om det, selv om du føler deg bedre.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner overfor Relvar Ellipta er sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter). **Slutt å ta dette legemidlet og informer legen din umiddelbart** hvis du får noen av følgende symptomer etter at du har tatt Relvar Ellipta:

- hudutslett (elveblest) eller rødhet
- opphovning, noen ganger av ansikt eller munn (*angioødem*)
- piping, hosting eller pusteproblemer
- plutselig svakhetsfølelse eller ørhet (som kan føre til kollaps eller tap av bevissthet)

Plutselige pusteproblemer etter bruk av Relvar Ellipta er sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 pasienter).

Plutselige pusteproblemer

Dersom din pust eller piping forverres rett etter at du har brukt legemidlet, **må du slutte å ta legemidlet og oppsøke lege** øyeblikkelig.

Pneumoni (lungebetennelse) (vanlig bivirkning)

Snakk med legen din dersom du har noen av følgende symptomer mens du bruker Relvar Ellipta – de kan være symptomer på en lungeinfeksjon:

- feber eller kuldegysninger
- økt slimproduksjon, endret farge på slim
- økt hoste eller økte pusteproblemer

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **mer enn 1 av 10** pasienter:

- hodepine
- forkjølelse

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 10** pasienter

- såre, små, hovne områder i munn eller svelg forårsaket av soppinfeksjoner (candida). Ved å skylle munnen med vann rett etter at du har brukt Relvar Ellipta, kan det hindre at du får denne bivirkningen.
- betennelse i lungene (bronkitt)
- infeksjon i nesegangene eller halsen
- influensa
- smerte eller irritasjon i bakre del av munn eller svelg
- bihulebetennelse
- kløe, rennende eller tett nese
- hoste
- stemmelidelser
- redusert bentetthet, som kan føre til brudd
- magesmerte
- ryggsmerte
- feber (høy temperatur)
- leddsmerte
- muskelkramper

Mindre vanlige bivirkninger

Dette kan forekomme hos **inntil 1 av 100** pasienter:

- uregelmessige hjerteslag
- tåkesyn

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** pasienter:

- raskere puls (takykardi)
- hjertebank
- skjelving
- angst

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Relvar Ellipta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i original emballasje for å beskytte mot fuktighet. Du bør ikke åpne folieboksen før du er klar til å inhalere. Inhalatoren kan brukes i opp til 6 uker, regnet fra den datoen folieboksen åpnes. Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på inhalatorens etikett, der det er laget et eget felt for dette. Datoen bør påføres så snart inhalatoren fjernes fra folieboksen.

Dersom den oppbevares i kjøleskap, **bør inhalatoren ligge i romtemperatur i minst én time** før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Relvar Ellipta

- Virkestoffer er flutikasonfuroat og vilanterol. Hver enkelt inhalasjon gir en avgitt dose (dosen som kommer fra munnstykket) på 92 eller 184 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram av vilanterol (som trifenatat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat og magnesiumstearat.

Hvordan Relvar Ellipta ser ut og innholdet i pakningen

Ellipta inhalatoren er en lysegrå inhalator med et gult beskyttelseslokk og et telleverk. Den er pakket i en laminert folieboks med lokk som kan rives av. Folieboksen inneholder en pose med tørrstoff for å redusere fuktighet i pakningen. Når du har åpnet lokket på folieboksen, kast posen med tørrstoff – ikke spis eller inhaler den. Inhalatoren trenger ikke å oppbevares i den laminerte folieboksen når den er åpnet.

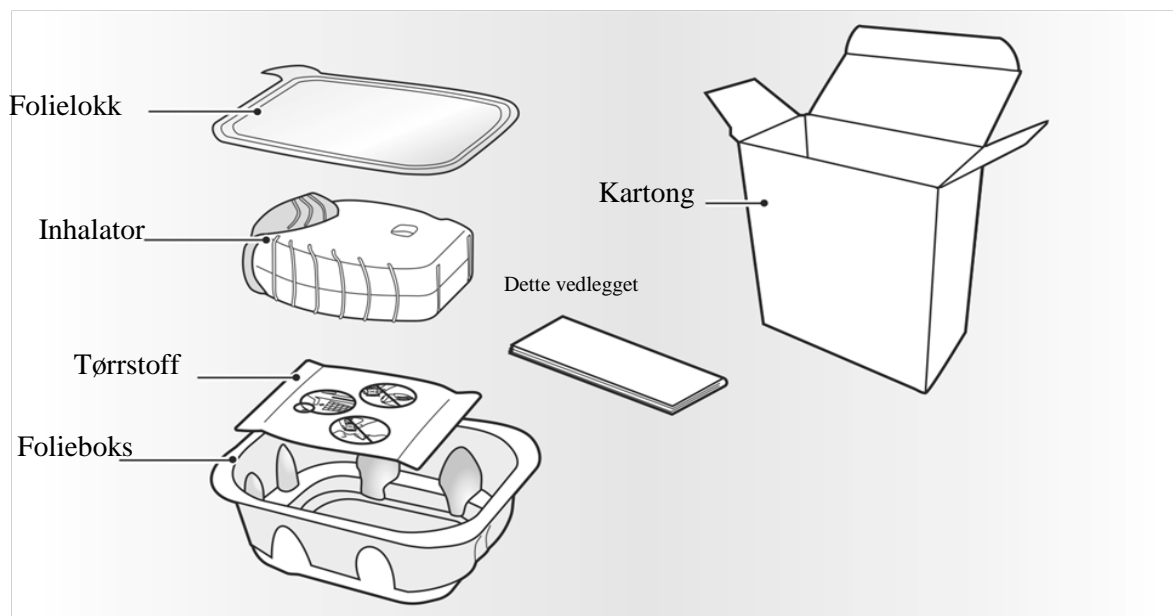
Inhalatoren inneholder to foliestrimler av aluminium på 14 eller 30 doser. Flerpakninger inneholder 3 x 30 dosepakninger.

Trinn-for-trinn instruksjoner

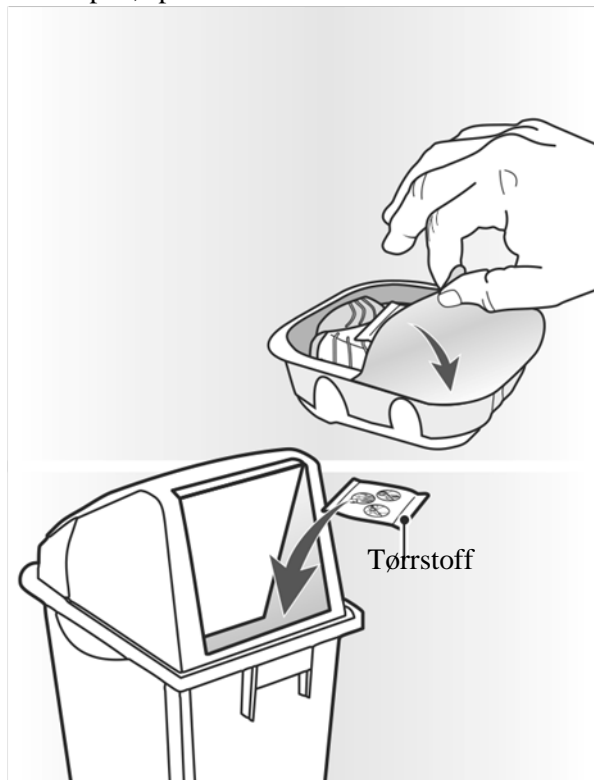
Hva er Ellipta inhalator?

Når du bruker Ellipta inhalatoren for første gang trenger du ikke å sjekke at den virker og du trenger ikke å klargjøre den til bruk på noen måte. Bare følg disse trinn-for-trinn instruksjonene.

Din Relvar Ellipta inhalatorkartong inneholder



Inhalatoren er pakket i en folieboks. **Ikke åpne folieboksen før du er klar til å inhalere en dose av legemidlet ditt.** Dra opp folielokket for å åpne folieboksen når du er klar til å bruke inhalatoren. Folieboksen inneholder en pose med tørrstoff for å redusere fuktighet. Kast denne posen med tørrstoff – ikke åpne, spis eller inhaler den.



Når du tar inhalatoren ut av folieboksen vil den være i "lukket" posisjon. **Ikke åpne inhalatoren før du er klar til å inhalere en dose av legemidlet.**

Skriv datoen for "kastes innen" i eget felt på inhalatorens etikett når du har åpnet folieboksen. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra den datoen du åpner folieboksen. Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger. Folieboksen kan kastes etter åpning.

Trinn-for-trinn instruksjonene vist nedenfor for Ellipta inhalatoren med 30 doser (30 dagers forbruk) gjelder også for Ellipta inhalatoren med 14 doser (14 dagers forbruk).

1. Les dette før du starter

Dersom du åpner og lukker beskyttelseslokket uten å inhalere legemidlet vil du miste dosen.

Den tapte dosen vil holdes inne i inhalatoren, men den vil ikke lenger være tilgjengelig. Det er ikke mulig at du ved et uhell tar en ekstra dose eller en dobbel dose i en inhalasjon.

Doseteller

Denne viser hvor mange legemiddel-doser som er igjen i inhalatoren.

Før inhalatoren tas i bruk, viser den nøyaktig 30 doser.

Den teller ned med **1** hver gang du åpner beskyttelseslokket.

Når det er færre enn 10 doser igjen, blir halve dosetelleren rød.

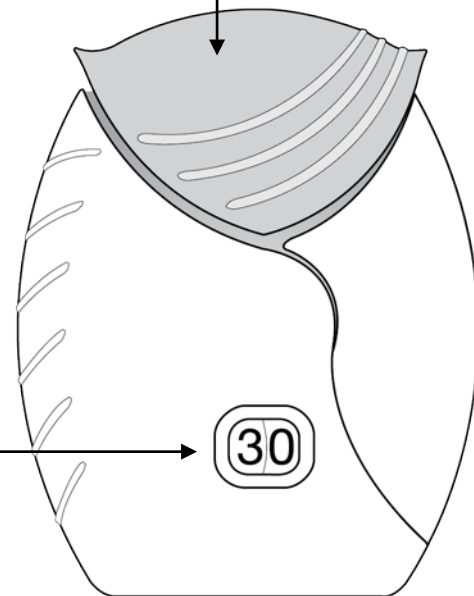
Etter at du har brukt den siste dosen, **viser halve dosetelleren rød og tallet 0 vises på displayet.**

Inhalatoren din er nå tom.

Dersom du åpner beskyttelseslokket etter dette, vil dosetelleren endres fra å være halvt rød til å bli fullstendig rød.

Beskyttelseslokk

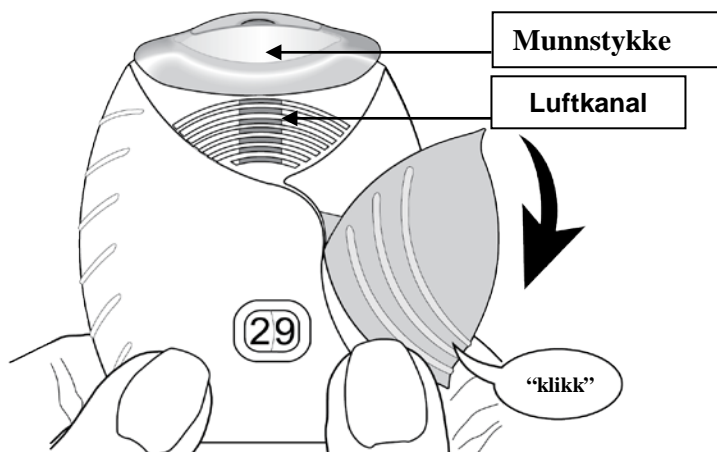
Hver gang du åpner denne klargjør du en dose av legemidlet



2. Klargjøre en dose

Vent med å åpne beskyttelseslokket til du er klar til å ta dosen din. Ikke rist inhalatoren.

- Skyv beskyttelseslokket nedover til du hører et “klikk”.



Legemidlet er nå klart til å inhaleres.
Dosetelleren teller ned med 1 dose.

- Hvis dosetelleren ikke teller ned når du hører et “klikk”, vil inhalatoren ikke avgi noe legemiddel. Ta inhalatoren med tilbake til apotek for å få råd.

3. Inhalere legemidlet

- **Mens du holder inhalatoren vekk fra munnen din, pust ut så lenge som det er behagelig.** Du må **ikke** puste ut gjennom inhalatoren.
- **Plassér munnstykket i munnen mellom leppene, og lukk leppene rundt.** Du må **ikke** blokkere luftkanalen med fingrene dine.



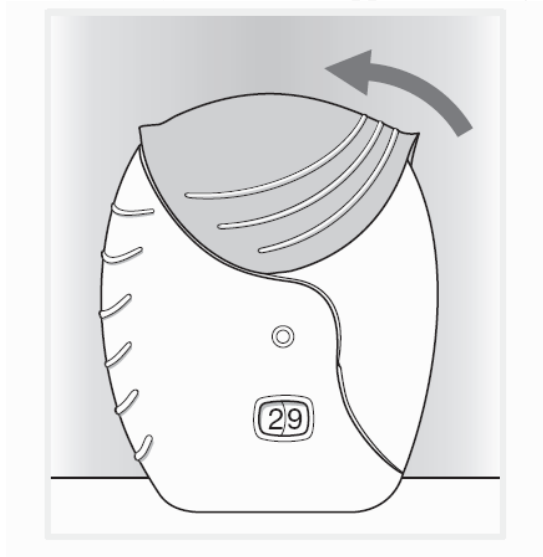
- **Ta et langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).**
- **Ta inhalatoren vekk fra munnen.**
- **Pust sakte og forsiktig ut.**

Det er ikke sikkert at du kjenner smak eller merker at du har fått i deg legemidlet, selv om du har brukt inhalatoren på riktig måte.

Bruk en **tørr klut før** du lukker beskyttelseslokket dersom du ønsker å rengjøre munnstykket.

4. Lukk inhalatoren og skyll munnen din

- **Skyv beskyttelseslokket oppover så langt det går for å beskytte munnstykket.**



- **Skyll munnen din med vann etter at du har brukt inhalatoren, ikke svelg.**

Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at du vil utvikle sårhet i munn eller svelg som bivirkninger.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priority Street,
Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ
Storbritannia

Glaxo Operations UK Limited (trading as GlaxoWellcome Operations),
Harmire Road,
Barnard Castle,
County Durham, DL12 8DT
Storbritannia.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.