

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Laventair Ellipta 55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkelt inhalation leverer en afgivet dosis (den dosis, der forlader mundstykket) på 65 mikrogram umeclidiniumbromid svarende til 55 mikrogram umeclidinium og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Dette svarer til en afdelt dosis på 74,2 mikrogram umeclidiniumbromid svarende til 62,5 mikrogram umeclidinium og 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver afgivet dosis indeholder ca. 24 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt (inhalationspulver)

Hvidt pulver i en lysegrå inhalator (Ellipta) med en rød beskyttelseshætte over mundstykket og en dosistæller.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Laventair Ellipta er indiceret som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til symptomlindring hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede og maksimale dosis er én inhalation én gang daglig.

Laventair Ellipta skal administreres på samme tidspunkt hver dag for at opretholde bronkodilatation. Hvis patienten glemmer en dosis, skal den næste dosis inhaleres på det sædvanlige tidspunkt dagen efter.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Anvendelse af

Laventair Ellipta er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion og skal derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Laventair Ellipta i den pædiatriske population (i alderen under 18 år) til indikationen KOL.

Administration

Kun beregnet til inhalation.

Nedenstående brugervejledning for inhalator med 30 doser (30 dages forbrug) gælder også for inhalator med 7 doser (7 dages forbrug).

Ellipta-inhalatoren indeholder afdelte doser og er klar til brug.

Inhalatoren er pakket i en bakke, der indeholder en pose med tørremiddel for at beskytte mod fugt. Posen med tørremiddel skal kasseres, og må ikke åbnes, spises eller inhaleres. Patienten skal rådes til først at åbne bakken, når han eller hun er klar til at inhalere en dosis.

Inhalatoren vil være i 'lukket' position, når den tages ud af den forseglede bakke. På inhalatorens etiket er et felt, hvor datoen for "Kasseres senest" skal angives. Datoen "Kasseres senest" er 6 uger efter den dag, hvor bakken åbnes. Efter denne dato må inhalatoren ikke længere anvendes. Bakken kan kasseres efter åbning.

Hvis inhalatorens beskyttelseshætte åbnes og lukkes, uden at medicinen inhaleres, så vil dosis gå tabt. En dosis, der er gået tabt, vil blive tilbageholdt i inhalatoren, men den vil ikke længere være tilgængelig til inhalation.

Det er ikke muligt ved et tilfælde at komme til at tage for meget medicin eller tage en dobbelt dosis i én inhalation.

Brugervejledning:

a) Klargøring af en dosis

Åbn beskyttelseshætten, når du er klar til at inhalere en dosis. Inhalatoren må ikke omrystes.

Træk beskyttelseshætten ned, indtil der høres et "klik". Medicinen er nu klar til at blive inhaleret.

Dosistælleren har nu talt 1 ned. Hvis dosistælleren ikke tæller ned, når "klikket" høres, vil inhalatoren ikke afgive en dosis. Returnér den til apoteket og bed om hjælp.

b) Sådan inhaleres medicinen

Hold inhalatoren væk fra munden, og foretag den dybeste udånding, du finder behagelig. Ånd ikke ud i inhalatoren.

Mundstykket skal anbringes mellem læberne, og læberne skal herefter lukkes godt omkring mundstykket. Spær ikke for luftkanalerne med fingrene under inhalationen.

- Inhalér med én lang, stabil, dyb indånding. Hold vejret så længe som muligt (i mindst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munden.
- Pust stille og roligt ud.

Det er ikke sikkert, at medicinen kan smages eller mærkes, selvom inhalatoren anvendes korrekt.

Inhalatorens mundstykke kan rengøres med en tør serviet, før beskyttelseshætten lukkes.

c) Luk inhalatoren

Skub beskyttelseshætten så langt tilbage som muligt, så den dækker for mundstykket.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med astma, da det ikke er undersøgt hos denne patientpopulation.

Paradoks bronkospasme

Administration af umeclidinium/vilanterol kan forårsage paradoks bronkospasme, der kan være livstruende. Hvis der opstår paradoks bronkospasme, skal behandlingen med umeclidinium/vilanterol omgående seponeres og anden behandling iværksættes, hvis det er nødvendigt.

Ikke til akut anvendelse

Umeclidinium/vilanterol er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasmer.

Forværring af sygdom

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatorer til symptomlindring indikerer dårligere sygdomskontrol. Forværres KOL under behandlingen med umeclidinium/vilanterol, skal der foretages en revurdering af patienten og af KOL behandlingsregimet.

Kardiovaskulær virkning

Der kan ses kardiovaskulære virkninger, såsom hjerterytmier, f.eks. atrieflimren og takykardi, efter administration af muskarinreceptorantagonister og sympatomimetika, herunder umeclidinium/vilanterol (se pkt. 4.8). Patienter med klinisk signifikant ukontrolleret kardiovaskulær sygdom blev udelukket fra de kliniske studier. Umeclidinium/vilanterol bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med svær kardiovaskulær sygdom.

Antimuskarin aktivitet

På grund af dets antimuskarine aktivitet bør umeclidinium/vilanterol anvendes med forsigtighed hos patienter med urinretention eller med snærvinklet glaukom.

Hypokaliæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi hos visse patienter med potentiale for at udvikle kardiovaskulære bivirkninger. Reduktionen af serumkalium er normalt forbigående og kræver ikke supplerings.

Der er ikke set klinisk relevante virkninger af hypokaliæmi i kliniske studier med umeclidinium/vilanterol ved den anbefalede terapeutiske dosis. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af umeclidinium/vilanterol sammen med andre lægemidler, der også kan medføre hypokaliæmi (se pkt. 4.5).

Hyperglykæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre forbigående hyperglykæmi hos visse patienter.

Der er ikke set kliniske relevante påvirkninger af plasmaglukose i kliniske studier med umeclidinium/vilanterol ved den anbefalede terapeutiske dosis. Ved initiering af behandling med umeclidinium/vilanterol, bør plasmaglukose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Andre tilstande

Umeclidinium/vilanterol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med konvulsive sygdomme eller tyrotoksidose, samt hos patienter, der er usædvanligt responsive over for beta₂-adrenerge agonister.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Klinisk signifikante interaktioner, medieret af umeclidinium/vilanterol ved kliniske doser, anses ikke for at være sandsynlige, på grund af de lave plasmakoncentrationer, der opnås efter dosering via inhalation.

Beta-adrenerge blokkere

Beta₂-adrenerge blokkere, kan svække eller antagonisere virkningen af beta₂-adrenerge agonister, såsom vilanterol. Samtidig brug af både ikke-selektive og selektive beta-adrenerge blokkere bør undgås, medmindre der er tvingende grunde hertil.

Metaboliske og transporterrelaterede interaktioner

Vilanterol er et substrat for cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, itraconazol, ritonavir, telithromycin) kan hæmme metabolisme af vilanterol, og øge den systemiske eksponering. Samtidig administration med ketoconazol (400 mg) hos raske personer øgede vilanterols gennemsnitlige AUC_(0-t) og C_{max}, med henholdsvis 65 % og 22 %. Den øgede eksponering af vilanterol var ikke forbundet med en stigning i beta-adrenerge agonist-relaterede systemisk virkning på hjertefrekvens, blodkalium eller QT-intervallet (korrigeret ved brug af Fridericias metode). Det tilrådes at udvise forsigtighed, når umeclidinium/vilanterol administreres samtidigt med ketoconazol og andre kendte potente CYP3A4-hæmmere, da der derved er mulighed for en øget systemisk eksponering af vilanterol, som kan medføre en større risiko for bivirkninger. Verapamil, en moderat CYP3A4-hæmmer, påvirkede ikke signifikant farmakokinetikken af vilanterol.

Umeclidinium er substrat for CYP2D6. Farmakokinetikken af umeclidinium ved *steady state* blev bestemt hos raske personer, der manglede CYP2D6 (personer med nedsat metabolisme). Der blev ikke observeret nogen effekt på AUC eller C_{max} af umeclidinium ved en dosis, der var 8 gange højere. AUC for umeclidinium blev øget ca. 1,3 gange ved en 16 gange højere dosis, uden at der blev set nogen effekt på C_{max} for umeclidinium. Der forventes ingen klinisk relevant interaktion på baggrund af størrelsesordenen af disse ændringer, når umeclidinium/vilanterol administreres samtidigt med CYP2D6-hæmmere eller ved administration til patienter, som genetisk mangler CYP2D6-aktivitet (patienter med nedsat metabolisme).

Umeclidinium og vilanterol er begge substrater for transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Effekten af den moderate P-gp-hæmmer verapamil (240 mg én gang daglig) på farmakokinetikken af umeclidinium og vilanterol ved *steady state* blev bestemt hos raske personer. Der blev ikke observeret nogen effekt af

verapamil på $C_{\max}$ for umeclidinium eller vilanterol. AUC for umeclidinium blev øget ca. 1,4 gange, uden at der blev set nogen effekt på AUC for vilanterol. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion på baggrund af størrelsesordenen af disse ændringer, når umeclidinium/vilanterol administreres samtidigt med P-gp-hæmmere.

Andre antimuskarinika og sympatomimetika

Samtidig administration af umeclidinium/vilanterol med andre langtidsvirkende muskarinantagonister, langtidsvirkende β_2 -adrenerge agonister eller lægemidler, der indeholder nogen af disse stoffer, er ikke undersøgt og anbefales ikke, da det kan forstærke kendte bivirkninger ved inhalerede muskarinantagonister eller β_2 -adrenerge agonister (se pkt. 4.4 og 4.9).

Hypokaliæmi

Samtidig hypokaliæmisk behandling med methylxanthin-derivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan medføre mulighed for hypokaliæmisk virkning af β_2 -adrenerge agonister, og skal derfor anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Andre lægemidler mod KOL

Selvom der ikke er udført formelle interaktionsstudier *in vivo*, er inhaleret umeclidinium/vilanterol blevet anvendt samtidigt med andre lægemidler mod KOL, herunder korttidsvirkende sympatomimetiske bronkodilatorer og inhalationssteroider, uden klinisk evidens for interaktion mellem lægemidlerne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af umeclidinium/vilanterol til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved eksponeringer, der ikke er klinisk relevante, efter administration af vilanterol (se pkt. 5.3).

Umeclidinium/vilanterol bør kun anvendes under graviditet, hvis den forventede fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides

ikke om umeclidinium eller vilanterol udskilles i human mælk. Andre β_2 -agonister kan dog spores i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med umeclidinium/vilanterol skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af umeclidinium/vilanterol på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viste ingen effekt af umeclidinium/vilanterol på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Umeclidinium/vilanterol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning er nasopharyngitis (9 %).

Tabel over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen for Laventair Ellipta er baseret på sikkerhedserfaringer med umeclidinium/vilanterol og de to komponenter individuelt fra det kliniske udviklingsprogram, der omfattede 6 855 patienter med KOL, og fra spontan indrapportering. Det kliniske udviklingsprogram inkluderede 2 354 patienter, der fik umeclidinium/vilanterol én gang daglig i et klinisk fase III-studie, der varede 24 uger eller længere, hvor 1 296 patienter fik den anbefalede dosis på 55/22 mikrogram i studier af 24 ugers varighed. 832 patienter fik en højere dosis på 113/22 mikrogram i studier af 24 ugers varighed og 226 patienter fik 113/22 mikrogram i et studie af 12 måneders varighed.

Hyppigheden for bivirkningerne klassificeret i nedenstående tabel omfatter incidensrater observeret ved sammenlægning af fem studier af 24 ugers varighed og i sikkerhedsstudiet af 12 måneders varighed.

Bivirkningernes hyppighed er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion Sinuitis Nasopharyngitis Pharyngitis Infektion i øvre luftveje	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner, herunder: Udslæt Anafylaksi, angioødem og urticaria	Ikke almindelig Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine Tremor Dysgeusi Svimmelhed	Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke kendt
Øjne	Sløret syn Glaukom Øget intraokulært tryk Øjensmerter	Sjælden Sjælden Sjælden Sjælden
Hjerte	Atrieflimren Supraventrikulær takykardi Idioventrikulær rhythm Takykardi Supraventrikulære ekstrasystoler Palpitationer	Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste Orofaryngeale smerter Dysfoni Paradoks bronkospasme	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Obstipation Mundtørhed	Almindelig Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Urinretention Dysuri Stranguri	Sjælden Sjælden Sjælden

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

En overdosis af umeclidinium/vilanterol vil sandsynligvis medføre tegn og symptomer som følge af de enkelte indholdsstoffers virkninger, der stemmer overens med de kendte bivirkninger ved inhalerede muskarinantagonister (f.eks. mundtørhed, visuelle akkommodationsforstyrrelser og takykardi) eller med bivirkningerne ved overdosering af andre beta₂-agonister (f.eks. arytmier, tremor, hovedpine, palpitationer, kvalme, hyperglykæmi og hypokaliæmi).

I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergika i kombination med antikolinergika, herunder trestof-behandling med kortikosteroider, ATC-kode: R03AL03.

Virkningsmekanisme

Umeclidinium/vilanterol er en kombination af en inhaleret langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist og en langtidsvirkende beta₂-agonist (LAMA/LABA). Efter oral inhalation virker begge stoffer lokalt på luftvejene og giver bronkodilatation via forskellige mekanismer.

Umeclidinium

Umeclidinium er en langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist (også kaldet et antikolinergikum). Det er et quinuclidinderivat med aktivitet på tværs af flere undertyper af muskarinreceptorer. Umeclidinium udøver sin bronkodilaterende aktivitet ved kompetitivt at hæmme binding af acetylcholin til muskarinreceptorer på luftvejenes glatte muskulatur. Umeclidinium udviser langsom reversibilitet ved undertypen af humane muskarinreceptorer, M3, *in vitro* og har en langvarig virkning *in vivo*, når det administreres direkte til lungerne i prækliniske modeller.

Vilanterol

Vilanterol er en selektiv, langtidsvirkende beta₂-adrenerg receptoragonist (LABA).

De farmakologiske virkninger af beta₂-agonister, herunder vilanterol, kan i det mindste delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylatcyklase, som er det enzym, der katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk 3',5'-adenosinmonofosfat (cyklisk AMP). Øgede niveauer af cyklisk AMP medfører afslapning af den glatte muskulatur i bronkierne og hæmmer frigivelsen af mediatorer fra celler ved akut overfølsomhed, særligt fra mastceller.

Farmakodynamisk virkning

I fase III-studier af 6 måneders varighed viste umeclidinium/vilanterol klinisk relevante forbedringer af lungefunktionen i forhold til placebo (målt ved forceret eksspiratorisk volumen i første sekund [FEV₁]) over 24 timer efter administration én gang daglig, som var tydelig 15 minutter efter administration af den første dosis, med en forbedring på 112 ml ($p < 0,001^*$) sammenlignet med placebo. De gennemsnitlige forbedringer i FEV₁ inden for de første 6 timer efter dosering, i forhold til placebo, var 224 ml ($p < 0,001^*$) ved uge 24. Der var ingen tegn på takyfyksemi for effekten af Laventair Ellipta over tid.

Kardiel elektrofysiologi

Effekten af umeclidinium/vilanterol på QT-intervallet blev vurderet i et placebo- og aktiv (moxifloxacin)-kontrolleret QT-studie, hvor umeclidinium/vilanterol 113/22 mikrogram eller 500/100 mikrogram (af delt dosis med 8 gange den anbefalede dosis af umeclidinium og 4 gange den anbefalede dosis af vilanterol) blev administreret én gang daglig i 10 dage, hos 103 raske personer. Den maksimale middelforskel i forlængelse af QT-intervallet (korrigeret ved Fridericias metode, QT_{cF}) i forhold til placebo efter *baseline*-korrektur var 4,3 millisekunder (90 % CI = 2,2 til 6,4) set 10 minutter efter administration af umeclidinium/vilanterol 113/22 mikrogram og 8,2 millisekunder (90 % CI = 6,2 til 10,2) set 30 minutter efter administration af umeclidinium/vilanterol 500/100 mikrogram. Der blev derfor ikke observeret noget klinisk relevant potentiale for proarytmi relateret til forlængelse af QT-intervallet med umeclidinium/vilanterol 113/22 mikrogram.

Der blev desuden observeret en dosisafhængig øgning af hjerterefrekvensen. Den maksimale middelforskel i hjerterefrekvens i forhold til placebo, efter *baseline*-korrektur, var 8,4 slag/minut (90 % CI = 7,0 til 9,8) og 20,3 slag/minut (90 % CI = 18,9 til 21,7) set 10 minutter efter administration af umeclidinium/vilanterol henholdsvis 113/22 mikrogram og 500/100 mikrogram.

Derudover blev der ikke observeret nogen klinisk signifikante effekter på hjerterytmen ved 24-timers Holter-monitorering hos 53 patienter med KOL, der blev behandlet med umeclidinium/vilanterol 55/22 mikrogram én gang daglig i et studie af 6 måneders varighed eller hos yderligere 55 patienter, der fik umeclidinium/vilanterol 113/22 mikrogram én gang daglig i et andet studie af 6 måneders varighed samt 226 patienter, der umeclidinium/vilanterol 113/22 mikrogram én gang daglig i studiet af 12 måneders varighed.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske virkning af umeclidinium/vilanterol administreret én gang daglig blev vurderet i otte kliniske fase III-studier hos 6 835 voksne patienter med en klinisk diagnose på KOL; 5 618 patienter fra fem studier af 6 måneders varighed (to placebokontrollerede og tre aktiv komparator [tiotropium]-kontrollerede), 655 patienter fra to studier af 3 måneders varighed til vurdering af fysisk udholdenhed/lungefunktion, og 562 patienter fra et studie af 12 måneders varighed.

Effekt på lungefunktion

Laventair Ellipta viste forbedringer af lungefunktion (defineret som ændring i forhold til *baseline* i *trough*-FEV₁) i flere studier. I et fase III-studie af 6 måneders varighed viste Laventair Ellipta statistisk signifikante forbedringer i *trough*-FEV₁ (primært endepunkt) ved uge 24 sammenlignet med placebo og med hver behandlingsarm med én komponent alene (monoterapi). Laventair Ellipta viste desuden klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i *trough*-FEV₁ sammenlignet med tiotropium i to ud af de tre studier af 6 måneders varighed med aktiv komparator og numerisk større forbedringer end tiotropium i det tredje studie med aktiv komparator (se tabel 1). Der var ingen aftagende bronkodilatorisk effekt over tid.

Symptomudfald

Åndenød:

*En statistisk testprocedure med trinvis reduktion blev benyttet i dette studie, og denne sammenligning lå under en sammenligning, hvor der ikke blev opnået statistisk signifikans. Derfor kan der ud fra denne sammenligning ikke udledes statistisk signifikans.

Laventair Ellipta viste en statistisk signifikant og klinisk relevant reduktion i åndenød, ved vurdering ud fra en stigning i TDI (*Transition Dyspnea Index*) fokal score ved uge 24 (sekundært endepunkt) sammenlignet med placebo (se tabel 1). Forbedringer i TDI fokal score sammenlignet med hver monoterapikomponent og tiotropium var ikke statistisk signifikant (se tabel 1).

Andelen af patienter, der som minimum responderede med den mindste klinisk relevante ændring (MCID) på 1 enhed i TDI fokal score ved uge 24, var større for Laventair Ellipta (58 %) sammenlignet med placebo (41 %) og hver monoterapikomponent (53 % for umeclidinium og 51 % for vilanterol).

Helbredsrelateret livskvalitet:

Laventair Ellipta viste desuden en forbedring af den helbredsrelaterede livskvalitet målt ved *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), indikeret ved en reduktion i den samlede SGRQ-score ved uge 24 sammenlignet med placebo og hver monoterapikomponent (se tabel 1). Laventair Ellipta viste statistisk signifikant reduktion af samlet SGRQ-score sammenlignet med tiotropium i et af de tre studier med aktiv komparator (se tabel 1).

Andelen af patienter, der som minimum responderede med MCID i SGRQ-score (defineret som et fald på 4 enheder i forhold til *baseline*) ved uge 24, var større for Laventair Ellipta (49 %) sammenlignet med placebo (34 %) og hver monoterapikomponent (44 % for umeclidinium og 48 % for vilanterol). I et studie med aktiv komparator var der en højere procentandel af patienter med klinisk relevant forbedring af SGRQ-score ved uge 24, der fik Laventair Ellipta (53 %) sammenlignet med tiotropium (46 %). I de to andre studier med aktiv komparator opnåede en tilsvarende andel af patienterne som minimum MCID med Laventair Ellipta og tiotropium; 49 % og 54 % for Laventair Ellipta 55/22 mikrogram og 52 % og 55 % for tiotropium.

Brug af anfaldsmedicin

Laventair Ellipta reducerede forbruget af anfaldsmedicin (salbutamol) over 1-24 uger sammenlignet med placebo og umeclidinium (se tabel 1). Laventair Ellipta viste en stigning fra *baseline* i antal dage uden behov for anfaldsmedicin (gennemsnitligt 11,1 %) sammenlignet med et fald fra *baseline* med placebo (gennemsnitligt 0,9 %).

I de tre aktiv komparator-kontrollerede studier af 6 måneders varighed reducerede Laventair Ellipta forbruget af anfaldsmedicin (salbutamol) sammenlignet med tiotropium med statistisk signifikante reduktioner observeret i to af studierne (se tabel 1). Laventair Ellipta viste også en større stigning fra *baseline* i antal dage uden behov for anfaldsmedicin i alle tre studier (gennemsnit indenfor intervallet 17,6-21,5 %) sammenlignet med tiotropium (gennemsnit indenfor intervallet 11,7-13,4 %).

Tabel 1. Lungefunktion, symptomatiske og helbredsrelateret livskvalitets resultater ved uge 24

Behandlinger sammenlignet med Laventair Ellipta 55/22 mikrogram	Behandlingsforskel ¹ (95 % konfidensinterval, p-værdi)			
	<i>Trough</i> FEV ₁ (ml)	TDI Focal Score	SGRQ Total Score	Brug af anfaldsmedicin ³
Laventair Ellipta (N=413) versus Placebo (N=280)	167 (128, 207) < 0,001	1,2 (0,7,1,7) < 0,001	-5,51 (-7,88, -3,13) < 0,001*	-0,8 (-1,3,-0,3) 0,001*
Laventair Ellipta (N=413) versus umeclidinium 55 mikrogram (N=418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2, 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90, 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0, -0,1) 0,014
Laventair Ellipta (N=413) versus vilanterol 22 mikrogram (N=421)	95 (60, 130) < 0,001	0,4 (-0,1, 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41, 1,78) 0,767	0,1 (-0,3, 0,5) 0,675
Laventair Ellipta (N=454) versus tiotropium 18 mikrogram (N=451) (studie ZEP117115)	112 (81, 144) < 0,001	n/a	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) < 0,001
Laventair Ellipta (N=207) versus tiotropium 18 mikrogram (N=203) (studie DB2113360)	90 (39, 141) < 0,001	0,1 ² (-0,4, 0,5) 0,817	0,75 (-2,12, 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2, -0,1) 0,022
Laventair Ellipta (N=217) versus tiotropium 18 mikrogram (N=215) (studie DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N = antal i Intend-to-treat population

n/a = Ikke evalueret

1. Middelværdi udregnet med mindste kvadraters metode.
2. Pooled data fra studie DB2113360 og studie DB2113374.
3. Forskel i gennemsnitligt antal pust om dagen i uge 1-24.

En højere dosis af umeclidinium/vilanterol (113/22 mikrogram) blev desuden undersøgt i et klinisk placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed og i to ud af de tre studier med aktiv komparator, der varede 24 uger. Resultaterne var sammenlignelige med resultater for Laventair Ellipta dosis og gav yderligere understøttende evidens for virkningen af Laventair Ellipta.

KOL- eksacerbationer

I et 24 ugers placebo kontrolleret studie hos patienter med symptomatisk KOL, reducerede Laventair Ellipta risikoen for KOL-eksacerbation med 50 % sammenlignet med placebo (baseret på analyse af tiden til første eksacerbation; hazard ratio (HR) 0,5; 95% CI: 0,3, 0,8; p = 0,004*), med 20 % sammenlignet med umeclidinium (HR 0,8; 95% CI: 0,5, 1,3; p = 0,391) og med 30 % sammenlignet med vilanterol (HR 0,7; 95% CI: 0,4, 1,1; p = 0,121). Ud fra de tre studier med aktiv komparator hos patienter med symptomatisk

* En statistisk testprocedure med trinvis reduktion blev benyttet i dette studie, og denne sammenligning lå under en sammenligning, hvor der ikke blev opnået statistisk signifikans. Derfor kan der ud fra denne sammenligning ikke udledes statistisk signifikans.

KOL, blev risikoen for en moderat/svær KOL-eksacerbation reduceret med 50 % i et studie (HR 0,5; 95% CI: 0,3, 1,0; $p = 0,044$) sammenlignet med tiotropium. I de andre to studier var risikoen for moderat/svær KOL-esacerbation øget med 20 % og 90 % i to studier (HR 1,2; 95% CI: 0,5, 2,6; $p = 0,709$ og HR 1,9; 95% CI: 1,0, 3,6; $p = 0,062$). Disse studier var ikke specifikt designet til at evaluere effekten af behandling på KOL-eksacerbationer og patienter blev trukket ud af studiet, hvis en eksacerbation opstod.

Understøttende virkningsstudier

I et randomiseret, dobbeltblindet 52-ugers studie (CTT116855, IMPACT) blev 10 355 voksne patienter med symptomatisk KOL med 1 eller flere moderate eller svære eksacerbationer i anamnesen inden for de forudgående 12 måneder randomiseret (1:2:2) til behandling med umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI 55/22 mikrogram), fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 99/55/22 mikrogram), eller fluticasonfuroat/vilanterol (FF/VI 99/22 mikrogram) administreret én gang dagligt som en enkelt inhalator. Det primære endepunkt var den årlige hyppighed af moderate og svære eksacerbationer under behandling hos forsøgspersoner behandlet med FF/UMEC/VI sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI. Den gennemsnitlige årlige hyppighed af eksacerbationer var 0,91, 1,07 og 1,21 for henholdsvis FF/UMEC/VI, FF/VI og UMEC/VI.

Sammenligningen af FF/UMEC/VI med FF/VI og UMEC/VI resulterede i en statistisk signifikant reduktion i risikoen for en moderat/svær eksacerbation (baseret på analyse af tiden til første eksacerbation) på henholdsvis 14,8% (hazard ratio 0,85; 95% CI: 0,80, 0,91; $p < 0,001$) og 16,0% (hazard ratio 0,84; 95% CI: 0,78, 0,91; $p < 0,001$).

Fysisk udholdenhed og lungevolumen

Laventair Ellipta 55 mikrogram forbedrede fysisk udholdenhed målt ved fysisk anstrengelse sammenlignet med placebo, vurderet ved *Endurance Shuttle Walk Test* (ESWT) i ét studie, men ikke i det andet. Desuden forbedredes lungevolumen sammenlignet med placebo i begge studier hos voksne KOL-patienter med hyperinflation (funktionel residualkapacitet [FRC] > 120 %). I det første studie viste Laventair Ellipta 55/22 mikrogram statistisk signifikant og klinisk relevante forbedring (baseret på mindste klinisk relevante ændring (MCID) mellem 45-85 sekunder) i forhold til placebo i fysisk udholdenhed (EET) målt 3 timer efter dosering ved uge 12 (69,4 sekunder [$p = 0,003$]). Der blev set forbedring i EET sammenlignet med placebo på dag 2, og den var fastholdt ved uge 6 og uge 12. I det andet studie var behandlingsforskellen i EET mellem Laventair Ellipta 55/22 mikrogram og placebo 21,9 sekunder ($p = 0,234$) ved uge 12.

Laventair Ellipta 55/22 mikrogram viste desuden statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med placebo i ændring fra *baseline* af lungevolumen, målt ved *trough* og 3 timer efter dosering ved uge 12 i det første studie (inspiratorisk kapacitet: henholdsvis 237 ml og 316 ml, residualvolumen: henholdsvis -466 ml og -643 ml, samt funktionel residualkapacitet: henholdsvis -351 ml og -522 ml, alle $p < 0,001$). I det andet studie viste Laventair Ellipta 55/22 mikrogram forbedringer sammenlignet med placebo i ændring fra *baseline* af lungevolumen, målt ved *trough* og 3 timer efter dosering ved uge 12 (inspiratorisk kapacitet: henholdsvis 198 ml og 238 ml, residualvolumen: henholdsvis -295 ml og -351 ml og funktionel residualkapacitet: henholdsvis -238 ml og -302 ml, alle $p < 0,001^*$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Laventair Ellipta i alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationen KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

*En statistisk testprocedure med trinvis reduktion blev benyttet i dette studie, og denne sammenligning lå under en sammenligning, hvor der ikke blev opnået statistisk signifikans. Derfor kan der ud fra denne sammenligning ikke udledes statistisk signifikans.

Når umeclidinium og vilanterol blev administreret i kombination via inhalation, var farmakokinetikken for hver komponent tilsvarende farmakokinetikken for de aktive stoffer, når de blev administreret hver for sig. Derfor kan hvert stof farmakokinetisk betragtes hver for sig.

Absorption

Umeclidinium

Efter administration af umeclidinium som inhalation hos raske personer indtraf $C_{\max}$ efter 5 til 15 minutter. Den absolutte biotilgængelighed af inhaleret umeclidinium var i gennemsnit 13 % af dosis, med et ubetydeligt bidrag fra oral absorption. Efter gentagen dosering af umeclidinium som inhalation blev *steady state* nået inden for 7 til 10 dage med en akkumulation på 1,5 til 1,8 gange.

Vilanterol

Efter administration af vilanterol som inhalation hos raske personer indtraf $C_{\max}$ efter 5 til 15 minutter. Den absolutte biotilgængelighed af inhaleret vilanterol var 27 %, med et ubetydeligt bidrag fra oral absorption. Efter gentagen dosering af vilanterol som inhalation blev *steady state* nået inden for 6 dage med en akkumulation på op til 2,4 gange.

Fordeling

Umeclidinium

Efter intravenøs administration til raske personer var det gennemsnitlige distributionsvolumen 86 liter. *In vitro* var human plasmaproteinbinding i gennemsnit 89 %.

Vilanterol

Efter intravenøs administration til raske personer var det gennemsnitlige distributionsvolumen ved *steady state* 165 liter. Vilanterol har lav binding til de røde blodlegemer. *In vitro* var human plasmaproteinbinding i gennemsnit 94 %.

Biotransformation

Umeclidinium

In vitro-studier viste, at umeclidinium primært metaboliseres via cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) og er et substrat for transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Umeclidinium metaboliseres primært via oxidation (hydroxylering, O-dealkylering) efterfulgt af konjugering (glucuronidering, osv.), hvilket resulterer i en række metabolitter med enten nedsat farmakologisk effekt, eller metabolitter hvor den farmakologiske effekt ikke er klarlagt. Den systemiske eksponering over for metabolitterne er lav.

Vilanterol

In vitro-studier viste, at vilanterol primært metaboliseres via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat for transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). De primære metaboliseringsveje for vilanterol er O-dealkylering til en række metabolitter med signifikant nedsat β_1 - og β_2 -agonist-aktivitet. Efter oral administration af vilanterol i et studie med radioaktiv mærkning hos mennesker, var de metaboliske profiler i plasma i overensstemmelse med en høj *first-pass*-metabolisme. Den systemiske eksponering over for metabolitterne er lav.

Elimination

Umeclidinium

Efter intravenøs administration var plasmaclearance 151 liter/time. Efter intravenøs administration var ca. 58 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis (eller 73 % af genfunden radioaktivitet) udskilt i fæces 192 timer efter dosering. 22 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis var elimineret via urinen efter 168 timer (27 % af genfunden radioaktivitet). Udskillelsen af det lægemiddelrelaterede materiale i fæces efter intravenøs dosering indikerede udskillelse i galden. Efter oral administration til raske mænd blev den samlede radioaktivitet primært udskilt i fæces (92 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis eller 99 % af genfunden radioaktivitet) 168 timer efter dosering. Mindre end 1 % af den oralt

administrerede dosis (1 % af genfunden radioaktivitet) blev udskilt i urinen, hvilket tyder på ubetydelig absorption efter oral administration. Halveringstiden for elimination af umeclidinium i plasma efter dosering via inhalation i 10 dage, var i gennemsnit 19 timer hos raske personer, med 3-4 % udskilt uomdannet i urinen ved *steady state*.

Vilanterol

Efter intravenøs administration var plasmaclearance af vilanterol 108 liter/time. Efter oral administration af radioaktivt mærket vilanterol viste massebalancen 70 % af radioaktivitet i urinen og 30 % i fæces. Den primære eliminering af vilanterol var ved metabolisering efterfulgt af udskillelse af metabolitter i urinen og fæces. Halveringstiden for elimination af vilanterol i plasma efter dosering via inhalation i 10 dage, var i gennemsnit 11 timer.

Særlige populationer

Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at farmakokinetikken af umeclidinium og vilanterol hos KOL-patienter på 65 år og derved svarede til farmakokinetikken hos KOL-patienter under 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af umeclidinium/vilanterol med 2 gange den anbefalede dosis af umeclidinium og den anbefalede dosis af vilanterol, viste patienter med svært nedsat nyrefunktion ingen tegn på øget systemisk eksponering over for hverken umeclidinium eller vilanterol ($C_{\max}$ og AUC). Der var ingen tegn på ændret proteinbinding hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og raske personer.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af umeclidinium/vilanterol med 2 gange den anbefalede dosis af umeclidinium og den anbefalede dosis af vilanterol, viste patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) ingen tegn på øget systemisk eksponering over for hverken umeclidinium eller vilanterol ($C_{\max}$ og AUC), og der var ingen tegn på ændret proteinbinding mellem patienter med moderat nedsat leverfunktion og raske personer. Umeclidinium/vilanterol er ikke vurderet hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Andre særlige populationer

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at dosisjustering ikke er nødvendigt for umeclidinium eller vilanterol baseret på effekten af alder, race, køn, forbrug af inhalationssteroider eller vægt. Et studie med personer, der er dårlige til at metabolisere på grund af manglende CYP2D6-aktivitet, viste, at der ikke var en klinisk signifikant effekt af genetisk CYP2D6-polymorfisme på den systemiske eksponering over for umeclidinium.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske studier med umeclidinium og vilanterol, alene og i kombination, var resultaterne i overensstemmelse med dem, der typisk forbindes med den primære farmakologi af enten muskarinreceptorantagonister eller β_2 -agonister, og/eller lokal irritation. De følgende redegørelser er baseret på studier udført med enkeltkomponenterne.

Genotoksicitet og carcinogent potentiale

Umeclidinium var ikke genotoksisk i en række standardstudier og ikke karcinogent ved livslang inhalationsbehandling af mus og rotter ved eksponeringer på henholdsvis ≥ 26 og ≥ 22 gange human klinisk eksponering for umeclidinium 55 mikrogram, baseret på AUC.

I genetiske toksicitetsstudier var vilanterol (som alfa-phenylcinnamat) og triphenyleddikesyre ikke genotoksiske, hvilket indikerer, at vilanterol (som trifenatat) ikke udgør nogen genotoksisk fare for mennesker. I overensstemmelse med resultater med andre β_2 -agonister viste livstidsstudier med inhaleret vilanteroltrifenatat proliferative virkninger i reproduktionskanalen hos hunrotter og hunmus og i hypofysen

hos rotter. Der var ingen stigning i forekomsten af tumorer hos rotter eller mus ved eksponeringer på henholdsvis 0,5 og 13 gange human klinisk eksponering over for vilanterol 22 mikrogram, baseret på AUC.

Reproduktionstoksicitet

Umeclidinium var ikke teratogent i rotter eller kaniner. I et studie af den præ- og postnatale udvikling hos rotter resulterede subkutan administration af umeclidinium i lavere vægtstigning og nedsat fødeindtagelse hos moderen, og i let nedsatte kropsvægte hos afkommet inden fravænnning. Dette blev undersøgt ved en dosis på 180 mikrogram/kg/dag (ca. 80 gange human klinisk eksponering over for umeclidinium 55 mikrogram, baseret på AUC).

Vilanterol var ikke teratogent i rotter. I inhalationsstudier med kaniner medførte vilanterol virkninger, der lignede de virkninger, der ses med andre beta₂-agonister (ganespalte, åbne øjenlåg, sammenvoksning ved sternum og abnormt bøjede lemmer/malrotation) ved 6 gange human klinisk eksponering, baseret på AUC. Ved subkutan administration var der ingen virkninger ved 36 gange human klinisk eksponering over for vilanterol 22 mikrogram, baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Holdbarhed efter anbrud af bakken: 6 uger

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den ligge ved stuetemperatur i mindst én time før brug.

Inhalatoren skal opbevares i den forseglede bakke for at beskytte mod fugt og tages først ud umiddelbart inden den skal anvendes første gang.

Datoen for, hvornår inhalatoren skal kasseres, skal angives på etiketten i det dertil beregnede felt. Datoen skal noteres, så snart inhalatoren er taget ud af bakken.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ellipta inhalatoren er lysegrå med en rød beskyttelseshætte over mundstykket og en dosistæller. Den er pakket i en bakke af laminatfolie, der indeholder en silica-gel tørrepose. Bakken er forseglet med et afriveligt folielåg.

Inhalatoren består af flere komponenter i polypropylen, højdensitetspolyethylen, polyoxymethylen, polybutylenterephthalat, acrylnitril-butadien-styren, polycarbonat og rustfrit stål.

Inhalatoren indeholder to laminerede aluminiumsfolie-blister med enten 7 eller 30 doser.

Pakningsstørrelser med 1 inhalator med 7 eller 30 doser. Multipakning med 90 (3 inhalatorer med 30) doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/899/001
EU/1/14/899/002
EU/1/14/899/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8 maj 2014.

Dato for seneste fornyelse: 11. januar 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstillere der er ansvarlig for batchfrigivelse

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (ENKELTPAKNINGER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Laventair Ellipta 55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
umeclidinium/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 55 mikrogram umeclidinium (svarende til 65 mikrogram umeclidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt
1 inhalator med 7 doser
1 inhalator med 30 doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation
Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/899/001 1 inhalator med 7 doser
EU/1/14/899/002 1 inhalator med 30 doser

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

laventair ellipta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDER KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Laventair Ellipta 55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
umeclidinium/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 55 mikrogram umeclidinium (svarende til 65 mikrogram umeclidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt
Multipakning: 90 (3 inhalatorer med 30) doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation
Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/899/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

laventair ellipta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INTERMEDIÆR KARTON TIL MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Laventair Ellipta 55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
umeclidinium/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 55 mikrogram umeclidinium (svarende til 65 mikrogram umeclidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere informationer.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt
1 inhalator med 30 doser

Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation
Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/899/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

laventair ellipta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

LÅG TIL FOLIELAMINERET BAKKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Laventair Ellipta 55/22 mikrog inhalationspulver
umeclidinium/vilanterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Åbn ikke, før du er klar til inhalation.
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.
7 doser
30 doser

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL INHALATOR****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Laventair Ellipta 55/22 mikrog inhalationspulver
umeclidinium/vilanterol
Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.
Kasseres senest:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

7 doser
30 doser

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Laventair Ellipta 55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt

umeclidinium/vilanterol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Laventair Ellipta
 3. Sådan skal du tage Laventair Ellipta
 4. Bivirkninger
 5. Opbevaring
 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
- Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Laventair Ellipta indeholder to aktive stoffer umeclidiniumbromid og vilanterol. Disse tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes bronkodilatorer.

Anvendelse

Laventair Ellipta anvendes til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (**KOL**) hos voksne. KOL er en langvarig sygdom, hvor vejtrækningsproblemer langsomt bliver værre.

Ved KOL strammes musklerne omkring luftvejene. Denne medicin modvirker stramning af musklerne i lungerne, så luften lettere kan komme ind og ud. Når medicinen tages regelmæssigt, kan den hjælpe med at holde dine vejtrækningsproblemer under kontrol og mindske påvirkningen af KOL i din dagligdag.

Laventair Ellipta må ikke anvendes til lindring af pludselige anfald af åndenød eller hvæsende vejtrækning. Hvis du får et anfald af den type, skal du inhalere et lægemiddel med hurtig virkning (f.eks. salbutamol). Kontakt din læge hvis du ikke har en hurtigvirkende inhalator.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Laventair Ellipta

Tag ikke Laventair Ellipta

- hvis du er **allergisk** over for umeclidinium, vilanterol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Hvis du tror, at dette gælder for dig, **må du ikke tage** dette lægemiddel, før du har talt med lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du har **astma** (brug ikke Laventair Ellipta til behandling af astma)
- hvis du har **hjerterproblemer** eller **forhøjet blodtryk**
- hvis du har problemer med øjnene, der kaldes **snærvinklet grøn stær**
- hvis du har **forstørret prostata, vandladningsbesvær** eller en **blokering i blæren**
- hvis du lider af **epilepsi**
- hvis du har problemer med **skjoldbruskkirtlen**
- hvis du har **lavt kaliumindhold** i blodet
- hvis du har **diabetes**
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**.

Kontakt lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Akutte vejrtrækningsproblemer

Hvis du får trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller åndenød, umiddelbart efter at du har brugt din Laventair Ellipta inhalator:

Stop med at tage medicinen, og søg omgående lægehjælp, da du kan have en alvorlig tilstand, der kaldes paradoks bronkospasme.

Øjenproblemer under behandling med Laventair Ellipta

Hvis du under behandling med Laventair Ellipta får øjensmerter eller -ubehag, midlertidig sløring af synet, visuelle ringe eller farvet syn i forbindelse med røde øjne:

Stop med at tage medicinen og søg omgående lægehjælp. Dette kan være tegn på et akut anfald af snærvinklet grøn stær.

Børn og unge

Giv ikke denne medicin til **børn eller unge under 18 år**.

Brug af anden medicin sammen med Laventair Ellipta

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Hvis du ikke er sikker på, hvad din medicin indeholder, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Laventair Ellipta eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Disse lægemidler omfatter:

- medicin, som kaldes betablokkere (såsom propranolol), til behandling af **forhøjet blodtryk** eller andre **hjerterproblemer**
- ketoconazol eller itraconazol, til behandling af **svampeinfektioner**
- clarithromycin eller telithromycin, til behandling af **bakterieinfektioner**
- ritonavir, til behandling af **hiv-infektion**
- medicin der nedsætter mængden af kalium i dit blod, såsom diuretika (vanddrivende tabletter) eller visse lægemidler til behandling af astma (f.eks. methylxanthine eller steroider)
- andre langtidsvirkende lægemidler, som minder om Laventair Ellipta, til behandling af vejrtrækningsproblemer, f.eks. tiotropium eller indacaterol. Du må ikke bruge Laventair Ellipta, hvis du allerede tager nogen af disse lægemidler.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler. Lægen vil muligvis overvåge dig omhyggeligt, hvis du tager nogen af disse lægemidler, da de kan øge bivirkningerne fra Laventair Ellipta.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal du spørge din læge til råds**, før du tager dette lægemiddel. Hvis du er gravid, må du ikke tage dette lægemiddel, medmindre du har aftalt det med lægen.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Laventair Ellipta går over i modermælken. **Hvis du ammer, skal du tale med lægen**, før du begynder at tage Laventair Ellipta. Hvis du ammer, må du ikke tage dette lægemiddel, medmindre du har aftalt det med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Laventair Ellipta vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Laventair Ellipta indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Laventair Ellipta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én inhalation hver dag på samme tidspunkt. Du behøver kun at inhalere én gang om dagen, da virkningen af denne medicin holder i 24 timer.

Du må ikke tage mere, end lægen har foreskrevet.

Tag Laventair Ellipta regelmæssigt

Det er meget vigtigt, at du tager Laventair Ellipta hver dag nøjagtigt efter lægens anvisning. Dette vil hjælpe med at holde dig symptomfri igennem hele dagen og natten.

Laventair Ellipta må **ikke** anvendes til lindring af **pludselige anfald af åndenød eller hvæsende vejrtrækning**. Hvis du får et anfald af denne type, skal du inhalere et lægemiddel med hurtig virkning (f.eks. salbutamol).

Sådan bruges inhalatoren

Se 'Brugervejledning' i slutningen af denne indlægsseddel for yderligere oplysninger.

Laventair Ellipta er til inhalationsbrug. Laventair Ellipta tages ved at indånde medicinen ned i dine lunger gennem munden ved hjælp af Ellipta-inhalatoren.

Hvis dine symptomer ikke aftager

Hvis dine KOL-symptomer (åndenød, hvæsende vejrtrækning, hoste) ikke aftager, eller hvis de bliver værre, eller hvis du oftere inhalerer et lægemiddel med hurtig virkning:

Kontakt lægen så hurtigt som muligt.

Hvis du har taget for meget Laventair Ellipta

Kontakt straks lægen eller apoteket, hvis du ved et uheld har taget for meget af Laventair Ellipta, da du kan have brug for lægehjælp. Tag inhalatoren, pakningen eller denne indlægsseddel med, hvis det er muligt. Du kan opleve, at dit hjerte slår hurtigere end normalt, at du ryster, får synsforstyrrelser, får tør mund, eller at du får hovedpine.

Hvis du har glemt at tage Laventair Ellipta

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt blot med den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du får hvæsende vejrtrækning eller åndenød, så skal du inhalere et lægemiddel med hurtig virkning (f.eks. salbutamol), og herefter søge lægehjælp.

Hvis du holder op med at tage Laventair Ellipta

Tag denne medicin så længe, som lægen anbefaler. Medicinen virker kun, så længe du tager den. Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre lægen foreskriver det, heller ikke selvom du får det bedre, da dine symptomer kan blive værre.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis du oplever nogle af de følgende symptomer, efter du har taget Laventair Ellipta, skal du **stoppe med at tage denne medicin og straks kontakte din læge**.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- udslæt (*nældefeber*) eller hudrødme

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer):

- hævelser, nogle gange i ansigtet eller i munden (angioødem)
- meget hvæsende vejrtrækning, hoste eller vejrtrækningsbesvær
- pludselig svaghedsfornemmelse eller svimmelhed (kan føre til besvimelse eller bevidstløshed).

Akutte vejrtrækningsproblemer

Akutte vejrtrækningsproblemer efter brug af Laventair Ellipta er sjældne. Hvis du får trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller åndenød, umiddelbart efter, at du har brugt denne medicin:

Stop med at tage denne medicin, og søg omgående lægehjælp, da du kan have en alvorlig lidelse, der kaldes paradoksal bronkospasme.

Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- smertefuld og hyppig vandladning (kan være tegn på urinvejsinfektion)
- kombination af ømhed i halsen og løbende næse
- ømhed i halsen
- følelse af trykken eller smerter i kinderne og panden (kan være tegn på betændelse i bihulerne, kaldet sinusitis)
- hovedpine
- hoste
- smerte og irritation i svælget
- forstoppelse
- mundtørhed
- infektion i de øvre luftveje.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- uregelmæssig hjerterytme
- hurtigere hjerterytme
- hjertebanken (*palpitationer*)
- muskelspasmer
- ufrivillige, rystende, rytmiske bevægelser (*tremor*)
- smagsforstyrrelser
- hæshed.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer):

- sløret syn
- stigning i det målte øjentryk
- nedsat syn eller smerter i øjnene (mulige tegn på glaukom)
- besværet og smertefuld vandladning – dette kan være tegn på tilstopning i blæren eller urinretention.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- svimmelhed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Inhalatoren skal opbevares i den forseglede bakke for at beskytte mod fugt, og skal først tages ud umiddelbart før første brug. Når bakken er åbnet, kan inhalatoren anvendes i op til 6 uger fra den dag, hvor bakken blev åbnet. Skriv datoen for, hvornår inhalatoren skal kasseres, i det dertil beregnede felt på etiketten. Datoen skal skrives på etiketten umiddelbart efter, at inhalatoren er taget ud af bakken.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den ligge ved stuetemperatur i mindst én time før brug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Laventair Ellipta indeholder:

Aktive stoffer: umeclidiniumbromid og vilanterol.

Hver enkelt inhalation afgiver en leveret dosis (den dosis, der afgives fra mundstykket) på 55 mikrogram umeclidinium (svarende til 65 mikrogram umeclidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2 "Laventair Ellipta indeholder lactose") og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Laventair Ellipta er inhalationspulver, afdelt.

Ellipta-inhalatoren består af en lysegrå inhalator af plast med en rød beskyttelseshætte over mundstykket og en dosistæller. Den er pakket i en bakke af laminatfolie med et afriveligt folielåg. Bakken indeholder en pose med tørremiddel for at beskytte mod fugt i pakningen.

De aktive stoffer er et hvidt pulver, som ligger i separate blistere inde i inhalatoren.

Laventair Ellipta fås i pakninger med 1 inhalator som indeholder enten 7 eller 30 doser og i multipakninger som indeholder 90 (3 inhalatorer med 30) doser. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

"Берлин-Хеми/А. Менарини
България" ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

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

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel.: + 49 (0) 30 67070

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

Guidotti Hellas A.E.
Τηλ: + 30 210 8316111-13

Österreich

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

España

FAES FARMA, S.A.
Tel: + 34 900 460 153
aweber@faes.es

France

MENARINI France
Tél: + 33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39 (0)55 56801

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Polska

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

Portugal

BIAL, Portela & Ca. SA.
Tel: + 351 22 986 61 00
info@bial.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

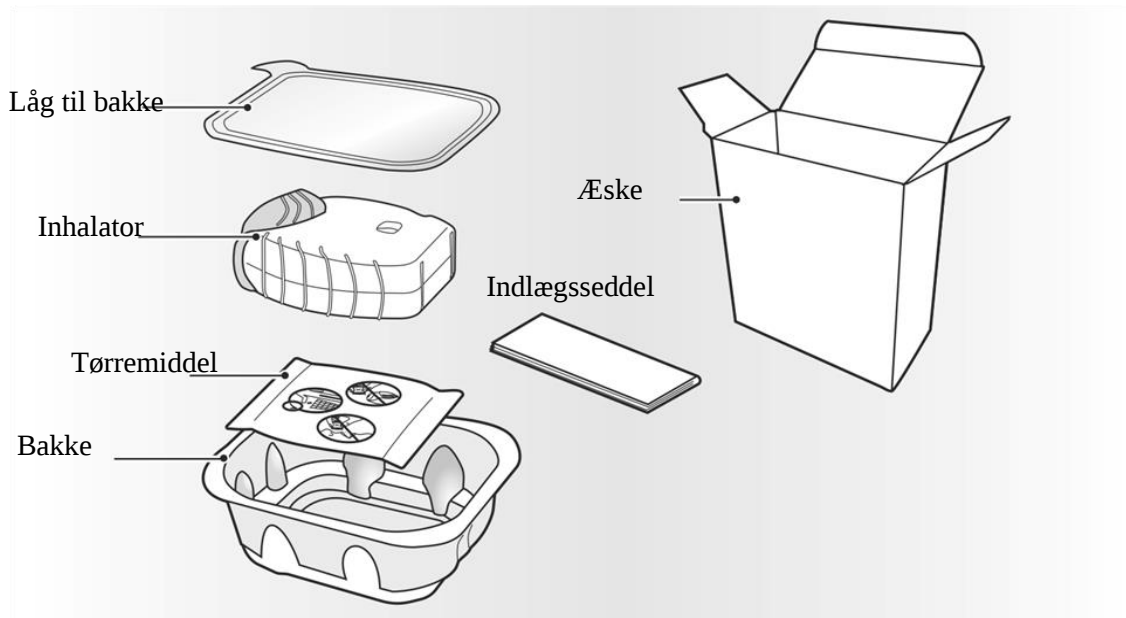
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

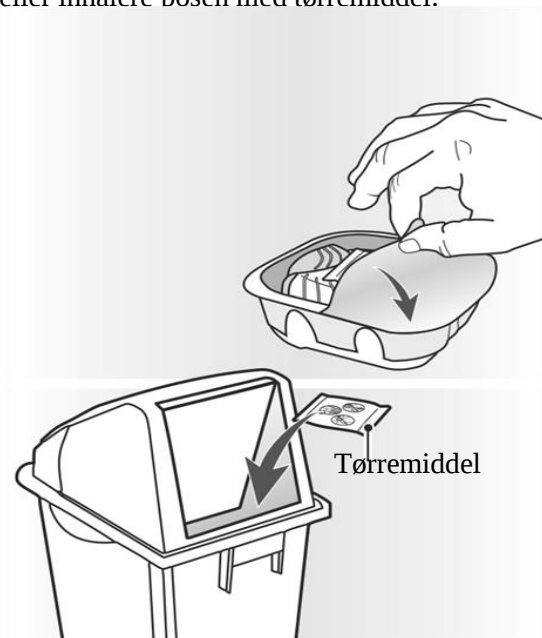
Hvad er en Ellipta inhalator?

Det er ikke nødvendigt at kontrollere, om inhalatoren virker korrekt, før du bruger Laventair Ellipta første gang, den indeholder afdelte doser og er klar til brug med det samme.

Din æske med Laventair Ellipta inhalator indeholder



Inhalatoren er pakket i en bakke. **Du må ikke åbne bakken, før du er klar til at begynde at bruge din nye inhalator.** Når du er klar til at bruge din inhalator, træk da låget af for at åbne bakken. Bakken indeholder en pose med **tørremiddel** for at beskytte mod fugt. Smid posen med tørremiddel ud – du må ikke åbne, spise eller inhalere posen med tørremiddel.



Når du tager inhalatoren ud af bakken, vil den være i 'lukket' position. **Åbn ikke inhalatoren, før du er klar til at inhalere en dosis af medicinen.** Når bakken er åbnet, skal du skrive datoen for "Kasseres senest" i det dertil beregnede felt på inhalatorens etiket. Datoen "Kasseres senest" er 6 uger fra den dag, hvor bakken blev åbnet. Efter denne dato må inhalatoren ikke længere anvendes. Bakken kan kasseres efter åbning.

Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den opbevares ved stuetemperatur i mindst én time før brug.

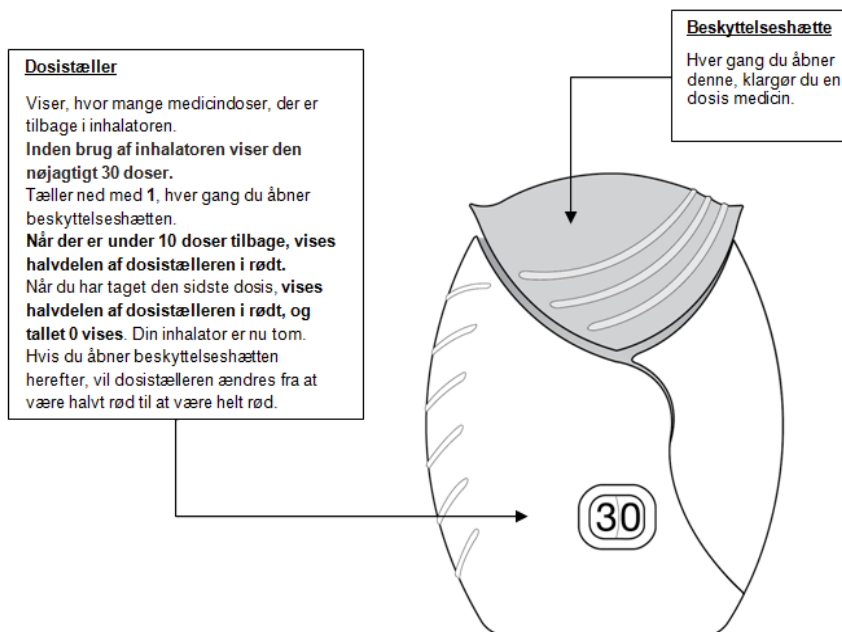
Nedenstående trinvis brugervejledning til inhalatoren kan både bruges til inhalator med 30 doser (30 dages forbrug) og inhalator med 7 doser (7 dages forbrug).

1) Læs dette, inden du starter

Hvis du åbner og lukker beskyttelseshætten uden at inhalere medicinen, vil dosis gå tabt.

En dosis, der er gået tabt, vil blive tilbageholdt i inhalatoren, men den vil ikke længere være tilgængelig til inhalation.

Det er ikke muligt ved et tilfælde at komme til at tage for meget medicin eller tage en dobbelt dosis i én inhalation.

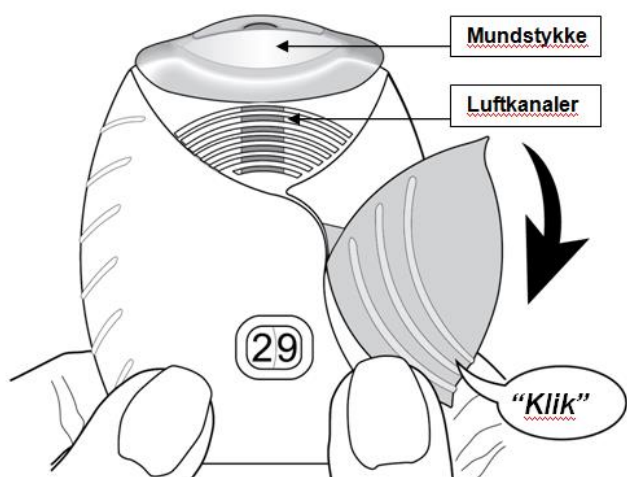


2) Klargøring af dosis

Vent med at åbne beskyttelseshætten, til du er klar til at inhalere din dosis.

Omryst ikke inhalatoren.

- Træk beskyttelseshætten ned, indtil du hører et "klik".



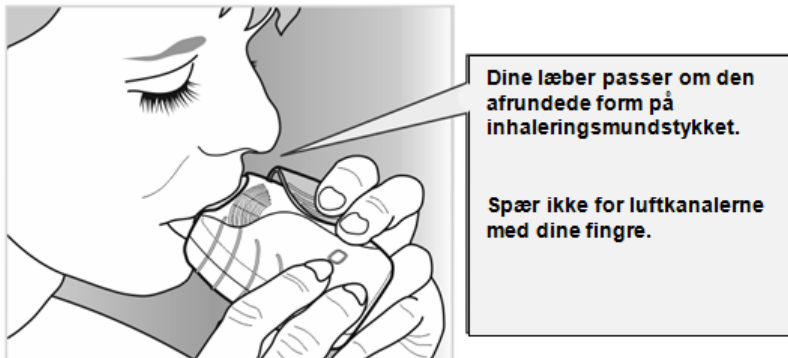
Dosistælleren har nu talt 1 ned, og medicinen er klar til at blive inhaleret.

- Hvis dosistælleren ikke tæller nedad, når du hører "klikket", vil inhalatoren ikke afgive medicin.

Returnér den til apoteket, og bed om hjælp.

3) Inhalér din medicin

- **Hold inhalatoren væk fra munden og foretag den dybeste udånding, du finder behagelig. Ånd **ikke** ud i inhalatoren.**
- **Placér mundstykket mellem læberne, og luk læberne godt sammen omkring mundstykket. Spær **ikke** for luftkanalerne med dine fingre.**

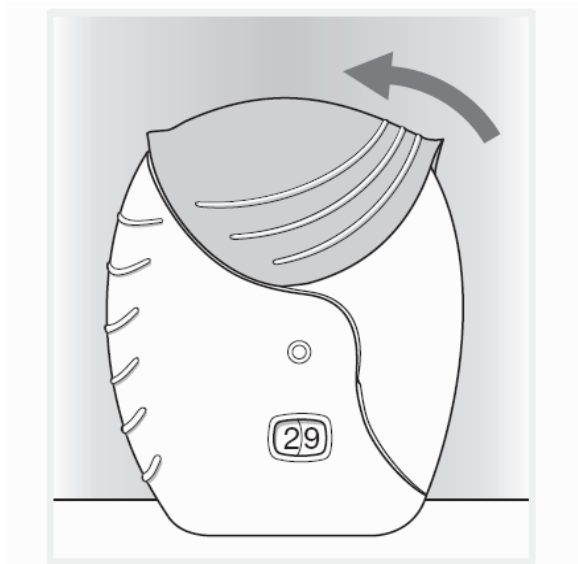


- Foretag en lang, jævn, dyb indånding. Hold vejret så længe som muligt (i mindst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munden.
- Pust stille og roligt ud.

Det er ikke sikkert, at du kan smage eller mærke medicinen, selvom du bruger inhalatoren korrekt.

Hvis du vil rengøre mundstykket, så brug en tør serviet, før du lukker beskyttelseshætten.

4) Luk inhalatoren



Skub beskyttelseshætten så langt tilbage som muligt, så den dækker for mundstykket.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport vedrørende den endelige rapport for det pålagte ikke-interventionelle PASS studie for de ovenfor nævnte lægemidler, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta og Laventair Ellipta (umeclidiniumbromid, umeclidiniumbromid/vilanterol) er fjernet fra den supplerende overvågningsliste, da betingelserne for markedsføringstilladelsen er blevet opfyldt. Dette vedrører gennemførelsen af et *Post-authorisation Safety Observational Cohort Study* for at kvantificere forekomsten og den sammenlignelige sikkerhed for udvalgte kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser (MI, slagtilfælde, hjertesvigt eller pludselig hjertedød) hos KOL patienter, der bruger inhaleret UMEC/VI kombination eller inhaleret UMEC versus Tiotropium (studie 201038), der var krævet som en betingelse for markedsføringstilladelsen (kategori 1 PASS), på grund af bekymring om kardiovaskulær og cerebrovaskulær sikkerhed. I henhold til protokollen, blev HR (95% CI) beregnet for hver behandlingssammenligning: for non-inferiority kriteriet var den øvre grænse for 95% konfidensintervallet (CI) omkring hazard ratio, der ikke oversteg 2,0, og den nedre grænse for 95% CI, der ikke oversteg 1,0. Andre sekundære sikkerhedsendepunkter blev undersøgt. Effektivitetssresultater blev også evalueret, såsom vedholdenhed med studiemedicin, hyppighed af eksacerbationer.

Den justerede HR (95% CI) for det sammensatte resultat var 1,254 (0,830; 1,896) for UMEC vs. TIO kohorter, og 1,352 (0,952; 1,922) for UMEC/VI vs. TIO. Den justerede HR for UMEC/VI vs TIO er ikke statistisk signifikant, men tæt på de fastsatte grænser. En øget risiko for MI blev observeret i UMEC/VI kohorten i forhold til tiotropium: justeret HR på 2,195 (1,053; 4,575). Risikoen for MI var lavere ved sammenligning mellem UMEC og TIO (justeret HR (95% CI) på 1,754 (0,748; 4,115)). Det anerkendes, at studiet kun var drevet til at teste for forskelle mellem kohorter for det primære sammensatte endepunkt, og ikke for at teste for non-inferioritet i de sekundære endepunkter, dog skal en sådan forskel i MI-risikoen bemærkes.

KOL, lungebetændelse og nedre luftvejsinfektioner var de hyppigst rapporterede hændelser hos patienter, der havde anvendt UMEC/VI i mere end et år. Størstedelen af de alvorlige hændelser blev tilskrevet eksacerbation, der komplicerede fremskreden KOL i de fleste tilfælde; hvilket udelukker en potentiel sammenhæng med UMEC/VI behandlingen.

Som konklusion anså PRAC, at benefit/risk-forholdet for de berørte lægemidler forblev uændret.

Dette PASS-studie var en betingelse for markedsføringstilladelsen for lægemidler, der indeholder det aktive stof umeclidiniumbromid, umeclidiniumbromid/vilanterol. Denne betingelse anses nu som opfyldt og som en konsekvens heraf anbefales en opdatering af Bilag II-betingelserne eller restriktionerne med hensyn til sikker og effektiv brug af lægemidlet, for at fjerne denne betingelse, samt at slette supplerende overvågningserklæringer i Bilag I og IIIB.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for umeclidiniumbromid, umeclidiniumbromid/vilanterol er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende umeclidiniumbromid, umeclidiniumbromid/vilanterol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne i markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.