

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Relvar Ellipta 92 mÍkróg/22 mÍkróg, innöndunarduft, afmældir skammtar

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver stök innöndun gefur skammt (skammt sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 92 mÍkróg af flúttikasónfúróati og 22 mÍkróg af vílanteróli (sem trÍfenatat). Þetta samsvarar afmældum skammti sem er 100 mÍkróg af flúttikasónfúróati og 25 mÍkróg af vílanteróli (sem trÍfenatat).

Hjálparefni með þekktu verkun:

Hver skammtur inniheldur u.þ.b. 25 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, afmældir skammtar.  
(Innöndunarduft)

HvÍtt duft í ljósgráu innöndunartæki, með gulu loki á munnstykki og skammtateljara.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Astmi

Relvar Ellipta er ætlað til notkunar við reglulega astmameðferð hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri þegar notkun samsetts lyfs (langverkandi beta<sub>2</sub>-örva og barkstera til innöndunar) á við:

- Þegar ekki næst viðunandi stjórn á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og skjótvirkum beta<sub>2</sub>-örvum til innöndunar „eftir þörfum“.
- Þegar viðunandi stjórn hefur náðst á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og langverkandi beta<sub>2</sub>-örva.

Langvinn lungnateppa

Relvar Ellipta er ætlað til meðferðar á einkennum langvinnrar lungnateppu hjá fullorðnum með FEV<sub>1</sub> < 70% af áætluðu eðlilegu gildi (eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) og sögu um endurtekna versnun, þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Astmi

Sjúklingar með astma skulu fá þann styrkleika af Relvar Ellipta sem inniheldur viðeigandi skammt af flúttikasónfúróati (FF) miðað við alvarleika sjúkdómsins. Læknar skulu athuga að hjá sjúklingum með astma jafngilda 100 mÍkróg af flúttikasónfúróati (FF) einu sinni á dag u.þ.b. 250 mÍkróg af flúttikasónprópíónati (FP) tvisvar á dag, en 200 mÍkróg af FF einu sinni á dag jafngilda u.þ.b. 500 mÍkróg af FP tvisvar á dag.

*Fullorðnir og unglíngar 12 ára og eldri*

Íhuga skal eina innöndun af 92/22 míkrogramma upphafsskammti af Relvar Ellipta einu sinni á dag hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem þarfnast lítíls til meðalstórs skammts af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta<sub>2</sub>-örva. Ef ekki næst fullnægjandi stjórn sjúkdómnum með Relvar Ellipta 92/22 míkroög, má auka skammtinn upp í 184/22 míkroög, sem getur gefið betri árangur við astmastjórnun.

Heilbrigðisstarfsmaður skal endurmeta sjúklinga reglulega þannig að þeir haldi áfram að fá kjörstyrkleika af flútikasónfúróati/vílanteróli og að honum sé aðeins breytt samkvæmt læknisráði. Skammtinn skal aðlaga þannig að alltaf sé notaður minnsti skammtur sem nær virkri stjórn á einkennum.

Íhuga skal notkun Relvar Ellipta 184/22 míkroög hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem þurfa að fá hærri skammta af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta<sub>2</sub>-örva

Sjúklingar finna yfirleitt fyrir bættri lungnastarfsemi innan 15 mínútna frá innöndun Relvar Ellipta. Hins vegar skal upplýsa sjúklinginn um að regluleg dagleg notkun sé nauðsynleg til að viðhalda stjórn á einkennum astma og að notkun skuli halda áfram, jafnvel þó einkenni hverfi.

Ef einkenni koma fram á tímabilinu á milli skammta, skal nota skjótvirkan beta<sub>2</sub>-örva til að létta strax á einkennum.

#### *Börn yngri en 12 ára:*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Relvar Ellipta hjá börnum yngri en 12 ára við notkun gegn astma. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Langvinn lungnateppa

##### *Fullorðnir 18 ára og eldri*

Ein innöndun af Relvar Ellipta 92/22 míkroög einu sinni á dag.

Relvar Ellipta 184/22 míkroög er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum með langvinnna lungnateppu. Enginn viðbótarávinningur er af notkun 184/22 míkrogramma skammts samanborið við 92/22 míkroög skammtinn og hætta á aukaverkunum svo sem lungnabólgu og altækum aukaverkunum tengdum barksterum er hugsanlega aukin (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Sjúklingar finna yfirleitt fyrir bættri lungnastarfsemi innan 16-17 mínútna frá innöndun Relvar Ellipta.

#### *Börn*

Notkun Relvar Ellipta við langvinnri lungnateppu hjá börnum á ekki við.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir sjúklingar (>65 ára)*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Aukin altæk útsetning fyrir flúttikasónfúróati (bæði  $C_{max}$  og AUC) kom fram í rannsóknum hjá einstaklingum með væga, miðlungi alvarlega og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við skömmtun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem geta átt frekar á hættu að fá altækar aukaverkanir er tengjast barksterum. Hámarksskammtur hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er 92/22 míkróg (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

Relvar Ellipta er aðeins til innöndunar.

Það skal gefa á sama tíma dags, dag hvern.

Læknirinn skal taka endanlega ákvörðun um hvort gefa skuli skammtinn að kvöldi eða morgni.

Ef gleymist að taka skammt skal taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ef lyfið er geymt í kæli skal innöndunartækið fá að ná stofuhita a.m.k. klukkustund fyrir notkun.

Þegar innöndunartækið er notað í fyrsta sinn þarf ekki að athuga hvort það virki rétt eða undirbúa það fyrir notkun á neinn sérstakan hátt. Fylgja skal leiðbeiningunum skref fyrir skref.

Ellipta innöndunartækinu er pakkað í bakka sem inniheldur þurrkpoka til að minnka raka. Hendið þurrkpokanum og ekki má opna hann, borða eða anda honum að sér.

Sjúklingum skal ráðlagt að opna ekki bakkann fyrr en þeir eru tilbúnir að anda inn skammti.

Þegar innöndunartækið er tekið úr bakkanum er það lokað. „Fargist“ dagsetning skal skráð á miðann á innöndunartækinu, í rýmið sem til þess er ætlað. „Fargist“ dagsetningin er 6 vikum eftir að bakkinn er opnaður. Eftir það skal lyfið ekki lengur notað. Farga má bakkanum eftir að hann hefur verið opnaður.

Eftir innöndun skulu sjúklingar skola munninn með vatni án þess að kyngja.

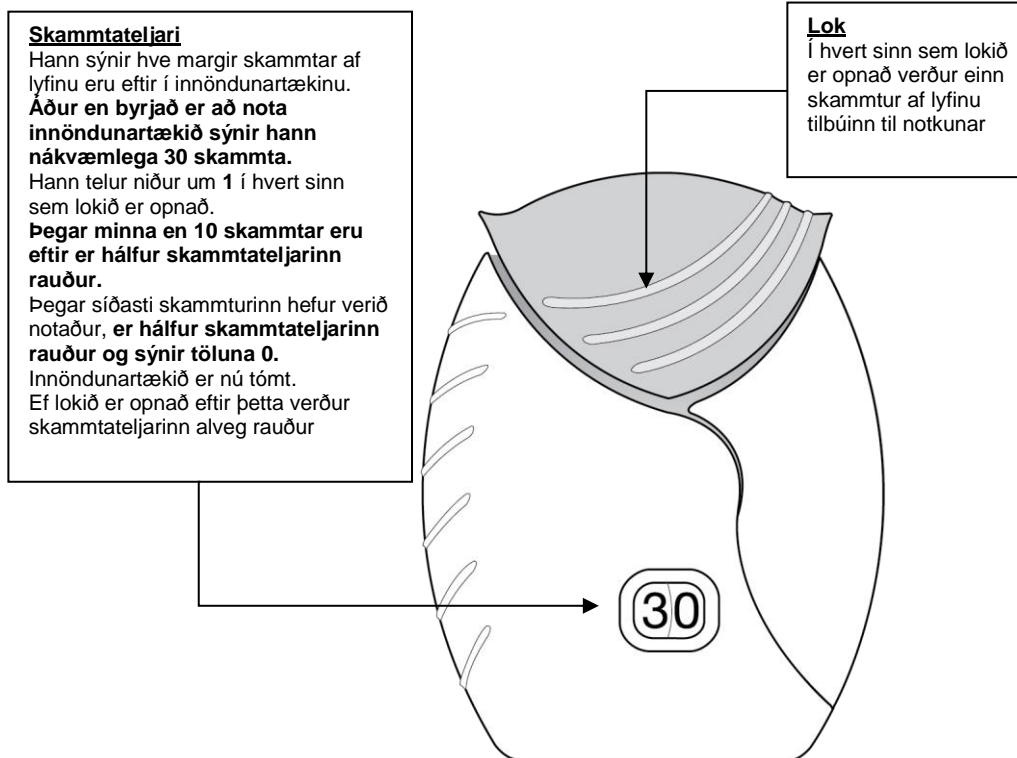
Leiðbeiningarnar, skref fyrir skref, fyrir 30 skammta Ellipta innöndunartæki (30 daga birgðir) hér á eftir, eiga einnig við fyrir 14 skammta Ellipta innöndunartæki (14 daga birgðir).

### **Leiðbeiningar um notkun**

#### **1. Lesið þetta áður en byrjað er**

Ef lok innöndunartækisins er opnað og því lokað án þess að lyfinu sé andað inn tapast skammturinn. Skammturinn sem tapast er vel geymdur í innöndunartækinu, en ekki er lengur hægt að nota hann til innöndunar.

Það er ekki hægt að taka af slyzni viðbótarmagn af lyfinu eða tvöfaldan skammt í einni innöndun



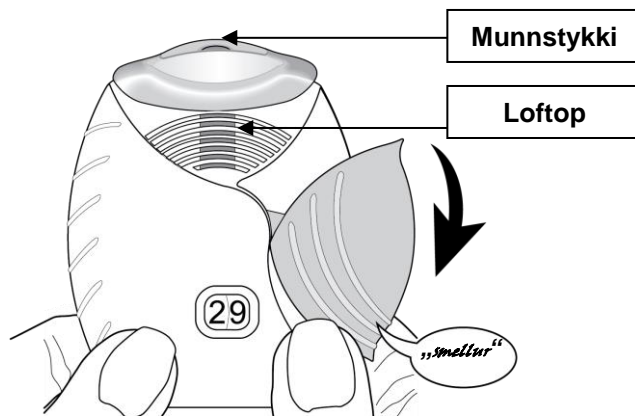
## 2. Hvernig á að undirbúa skammt

Opnaðu lokið þegar anda á skammti inn. **Ekki hrista innöndunartækið.**

Renndu lokinu niður þar til heyrst „smellur“.

Lyfið er nú tilbúið til innöndunar. Skammtateljarinn telur niður um 1 því til staðfestingar.

Ef skammtateljarinn telur ekki niður þegar „smellur“ heyrst gefur innöndunartækið ekki lyf. Skilið því aftur í apótekið og fáið ráðleggingar.



### 3. Hvernig á að anda lyfinu inn

Haltu innöndunartækinu langt frá munninum og andaðu eins vel frá þér og þú getur með góðu móti.

Ekki anda frá þér í gegnum innöndunartækið.

Settu munnstykkið á milli varanna og lokaðu þeim vel utan um tækið.

Ekki teppa loftopin með fingrunum.

Andaðu rólega, jafnt og djúpt að þér. Haltu niðri í þér andanum eins lengi og þú getur (a.m.k. 3-4 sekúndur).

- Taktu innöndunartækið frá munninum.
- Andaðu hægt og rólega frá þér.



Ekki er víst að vart verði við bragð eða áferð lyfsins, jafnvel þótt innöndunartækið sé notað á réttan hátt.

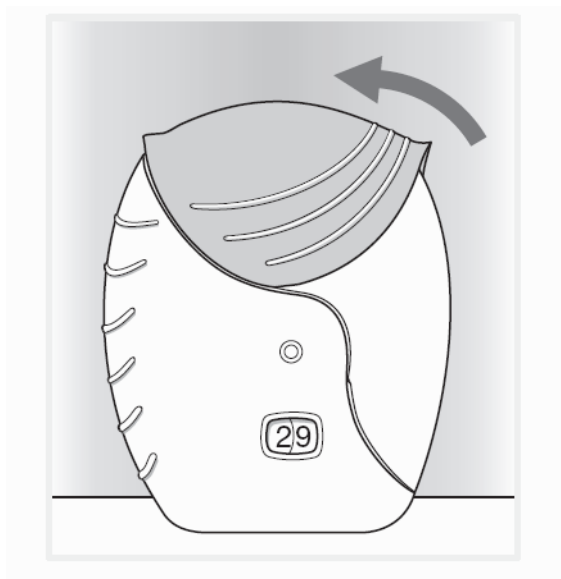
Notaðu **purra bréfpurrku** ef þú vilt hreinsa munnstykkið **áður** en lokinu er rennt til baka.

### 4. Lokið innöndunartækinu og skolið munninn

Renndu lokinu upp á við eins langt og það kemst til að hylja munnstykkið.

Skolaðu munninn með vatni eftir notkun innöndunartækisins, ekki kyngja.

Þetta minnkar líkur á aukaverkunum eins og særindum í munni eða hálsi.



### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Sjúkdómsversnun

Flúttikasónfúróat/vílanteról skal ekki nota til meðferðar við bráðum astmaeinkennum eða bráðri versnun langvinnrar lungnateppu, sem þarfnast skjótvirkra berkjuvíkkandi lyfja. Aukin notkun skjótvirkra berkjuvíkkandi lyfja gegn einkennum bendir til verri sjúkdómsstjórnunar hjá sjúklingum og læknir skal endurmeta ástand þeirra.

Sjúklingar skulu ekki hætta meðferð með flúttikasónfúróati/vílanteróli við astma eða langvinnri lungnateppu án samráðs við lækni þar sem einkenni geta komið fram aftur eftir að meðferð er hætt.

Aukaverkanir tengdar astma eða versnun geta komið fram meðan á meðferð með flúttikasónfúróati/vílanteróli stendur. Benda skal sjúklingum á að halda meðferð áfram en að leita ráða hjá lækni ef ekki næst stjórn á einkennum astmans eða þau versna eftir að meðferð með Relvar Ellipta er hafin.

#### Óvæntur berkjukrampi

Óvæntur berkjukrampi getur komið fram með skyndilega auknum blísturshljóðum við öndun eftir skömmtun. Þetta skal meðhöndlað strax með skjótvirku berkjuvíkkandi lyfi til innöndunar. Strax skal hætta notkun Relvar Ellipta, meta ástand sjúklingsins og hefja aðra meðferð ef nauðsyn krefur.

#### Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á hjarta og æðar svo sem hjartsláttartruflanir t.d. ofanslegilshraðtaktur og aukaslög geta komið fram við notkun adrenvirkra lyfja þ.m.t. Relvar Ellipta. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá þátttakendum með miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu og sögu um eða í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum var engin aukning hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum sem fengu flúttikasónfúróat/vílanteról samanborið við lyfleysu (sjá kafla 5.1). Þó skal gæta varúðar við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá sjúklingum með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm eða hjartsláttaróreglu, ofvirkan skjaldkirtil, óleiðréttan blóðkalíúmskort eða tilhneigingu til blóðkalíúmlækkunar.

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Nota skal 92/22 míkrogramma skammtinn hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og hafa eftirlit með altækum aukaverkunum tengdum barksteranotkun hjá sjúklingunum.

#### Áhrif barkstera í líkamanum

Áhrif á líffæri geta komið fram við notkun allra barkstera til innöndunar, einkum ef stórum skömmtum er ávísað í langan tíma. Mun minni líkur eru á þessum einkennum en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg áhrif eru m.a. Cushingssjúkdómur, einkenni sem líkjast Cushingssjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, beinþynning, vaxtarskerðing hjá börnum og unglíngum, drer í auga og gláka og enn sjaldnar ýmis geðræn einkenni eða áhrif á hegðun þ.m.t. skynhreyfiofvirgni, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásargirni (aðallega hjá börnum).

Gæta skal varúðar við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá sjúklingum með lungnaberkla eða hjá sjúklingum með langvinnrar eða ómeðhöndlaðar sýkingar.

## Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

## Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá hækkunum á þéttni blóðsykurs hjá sykursýkisjúklingum og þetta skal hafa í huga við ávísun lyfsins hjá sjúklingum með sögu um sykursýki.

## Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

Aukin tíðni lungnabólgu, m.a. lungnabólgu sem krafðist innlagnar á sjúkrahús, hefur komið fram hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar. Nokkrar vísbendingar hafa komið fram um aukna áhættu við stækkandi skammta stera en ekki hefur ótvírætt verið sýnt fram á það í öllum rannsóknum.

Ekki eru fyrirbyggjandi ótvíræðar klínískar vísbendingar um mismun innan lyfjaflokks barkstera til innöndunar um hve mikil hættan á lungnabólgu er.

Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga geta líkst einkennum versunar langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru m.a. reykingar, hærri aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull og alvarleg langvinn lungnateppa.

## Lungnabólga hjá sjúklingum með astma

Lungnabólga var algeng hjá sjúklingum með astma við notkun stærri skammtsins. Tíðni lungnabólgu hjá sjúklingum með astma sem tóku flúttikasónfúróat/vílanteról 184/22 míkróg var tölulega hærri samanborið við þá sem tóku flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg eða lyfleysu (sjá kafla 4.8). Engir áhættuþættir greindust.

## Hjálparefni

Sjúklingar með galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Lyfjamilliverkanir af klínískri þýðingu við flúttikasónfúróat/vílanteról eru taldar ólíklegar við klíníska skammta vegna þeirrar lágu plasmaþéttu sem kemur fram eftir innandaða skammta.

### Milliverkanir við beta-blokka

Beta<sub>2</sub>-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hindrað áhrif beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva. Samhliða notkun bæði ósértækra og sértækra beta<sub>2</sub>-adrenvirkra blokka skal forðast nema notkun þeirra sé mjög brýn.

### Milliverkanir við CYP3A4-hemla

Bæði flúttikasónfúróat og vílanteról hreinsast hratt út með umfangsmiklum umbrotum við fyrstu umferð um lifur fyrir tilstilli CYP3A4-lifraensímsins.



Gæta skal varúðar við gjöf samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketókónazóli, rítónavíri, lyfjum sem innihalda cobicistat) vegna hugsanlegrar aukningar á altækri útsetningu fyrir bæði flúttikasónfúróati og vílanteróli. Forðast skal samhliðanotkun nema að ávinningur vegi þyngra en aukin hætta á óæskilegum áhrifum vegna altækra barkstera en fylgjast skal með þeim sjúklingum m.t.t. altækra óæskilegra áhrifa barkstera. Rannsókn á CYP3A4 milliverkunum, með endurteknum skömmtum var gerð hjá heilbrigðum einstaklingum með flúttikasónfúróat/vílanteról samsetningunni (184/22 míkrog) og öfluga CYP3A4-hemlinum ketókónazóli (400 mg). Að meðaltali jókst AUC<sub>(0-24)</sub> um 36% og C<sub>max</sub> um 33% fyrir flúttikasónfúróat, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir flúttikasónfúróati tengdist 27% lækkun á 0-24 klst. vegnu meðaltali kortisóls í sermi. Að meðaltali jókst AUC<sub>(0-t)</sub> um 65% og C<sub>max</sub> um 22% fyrir vílanteról, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir vílanteróli hafði ekki í för með sér aukin altæk áhrif tengd beta<sub>2</sub>-örvum á hjartsláttartíðni, kalíum í blóði eða QTcF-bil.

#### Milliverkanir við P-glúkópróteinhemla

Flúttikasónfúróat og vílanteról eru bæði hvarfefni P-glúkópróteins (P-gp). Klínísk lyfjarannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, sem fengu samtímis vílanteról og öfluga P-gp og miðlungi öfluga CYP3A4-hemlinum verapamíli, sýndi engin marktæk áhrif á lyfjahvörf vílanteróls. Ekki hafa verið gerðar klínískar lyfjarannsóknir með sértækum P-gp hemli og flúttikasónfúróati.

#### Adrenvirk lyf

Samtímisgjöf annarra adrenvirkra lyfja (einna sér eða sem hluta samsettrar meðferðar) getur aukið aukaverkanir flúttikasónfúróats/vílanteróls. Relvar Ellipta skal ekki gefa samhliða öðrum langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkum örvum eða lyfjum sem innihalda langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirka örva.

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Eiturverkanir á æxlun hafa komið fram í dýrarannsóknnum, við útsetningu sem ekki hefur klíníská þýðingu (sjá kafla 5.3). Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun flúttikasónfúróats og vílanteróltrífenats hjá barnshafandi konum.

Gjöf flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá barnshafandi konum skal aðeins íhuga ef áætlaður ávinningur fyrir móðurina er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

#### Brjóstgjöf

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um útskilnað flúttikasónfúróats eða vílanteróltrífenats og/eða umbrotsefna þeirra í brjóstamjólk. Aðrir barkstera og beta<sub>2</sub>-örvar greinast hins vegar í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu hjá nýburum/ungbörnum sem eru á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstgjöfinni eða meðferðinni með flúttikasónfúróati/vílanteróli að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir sýndu engin áhrif flúttikasónfúróats/vílanteróls á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Flútíkasónfúróat eða vílanteról hafa engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Yfirlit yfir aukaverkanir

Upplýsingar úr stórum klínískum rannsóknum á astma og langvinnri lungnateppu voru notaðar til að ákvarða tíðni aukaverkana tengdum flútíkasónfúróati/vílanteróli. Í klíníska þróunarferlinu fyrir astma voru teknar saman upplýsingar um 7.034 sjúklinga við mat á aukaverkunum. Í klíníska þróunarferlinu fyrir langvinna lungnateppu voru teknar saman upplýsingar um 6.237 einstaklinga við mat á aukaverkunum.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun flútíkasónfúróats og vílanteróls voru höfuðverkur og nefkoxsbólga. Að undanskildum lungnabólgu og beinbrotum var aukaverkanamynstur svipað hjá sjúklingum með astma og langvinna lungnateppu. Í klínískum rannsóknum var oftast greint frá lungnabólgu og beinbrotum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar yfir tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga* Sýking í efri hluta öndunarfæra Berkjubólga Inflúensa Hvítsveppasýking í munni og hálsi	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur, útbrot og ofsakláði	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Kvíði	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur Skjálfti	Mjög algengar Mjög sjaldgæfar
Augu	Þokusýn (sjá kafla 4.4)	Sjaldgæfar
Hjarta	Aukaslög Hjartsláttarónot Hraðsláttur	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefkoksbólga Óvæntur berkjukrampi Verkur í munnkoki Skútabólga Kokbólga Nefslímubólga Hósti Raddtruflun	Mjög algengar Mjög sjaldgæfar Algengar
Meltingarfæri	Kviðverkur	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur Bakverkur Beinbrot** Vöðvakrampar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Algengar

\*, \*\* Sjá hér á eftir „Lýsing á völdum aukaverkunum“

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### \*Lungnabólga (sjá kafla 4.4)

Í heildar greiningu á endurteknu (replicate) 1 árs rannsóknunum tveimur á miðlungi alvarlegri til alvarlegri langvinnri lungnateppu (meðalhlutfall FEV<sub>1</sub> var í skimun 45% af áætluðu eðlilegu gildi eftir gjöf berkjuvikkandi lyfs, staðalfrávik (SD) 13%) sem hafði versnað á síðastliðnu ári (n=3.255) var fjöldi lungnabólgu tilvika á hver 1.000 sjúklingaár 97,9 í FF/VI 184/22, 85,7 í FF/VI 92/22 hópnum og 42,3 í VI 22 hópnum. Alvarleg lungnabólgu tilvik á hver 1.000 sjúklingaár voru 33,6, 35,5 og 7,6 fyrir þessa sömu hópa, en tilvik mjög alvarlegrar lungnabólgu á hver 1.000 sjúklingaár voru 35,1 fyrir

FF/VI 184/22, 42,9 með FF/VI 92/22, 12,1 með VI 22. Lífshættuleg lungnabólguþilvik, aðlöguð samkvæmt útsetningu, voru 8,8 fyrir FF/VI 184/22 miðað við 1,5 fyrir FF/VI 92/22 og 0 fyrir VI 22. Í samburðarrannsókn með lyfleysu (SUMMIT) hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu (meðalhlotfall FEV<sub>1</sub> var í skimun 60% af áætluðu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs, SD 6%) og sögu um eða í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum var tíðni lungnabólgu með FF/VI, FF, VI og lyfleysu; aukaverkanir (6%; 5%; 4%; 5%); alvarlegar aukaverkanir (3%; 4%; 3%; 3%); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (0,3%; 0,2%; 0,1%, 0,2%); hlutfall aðlagð útsetningu (á 1.000 meðferðarár) var; aukaverkanir (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); alvarlegar aukaverkanir (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (1,8; 1,5; 0,9; 1,4), talið í sömu röð.

Í heildargreiningu á 11 rannsóknum á astma (7.034 sjúklingar), var tíðni lungnabólgu á hver 1.000 sjúklingaár 18,4 fyrir FF/VI 184/22 miðað við 9,6 fyrir FF/VI 92/22 og 8,0 í lyfleysuhópnum.

### **\*\*Beinbrot**

Í tveimur endurteknum (replicate) 12 mánaða rannsóknum, hjá alls 3.255 sjúklingum með langvinna lungnateppu, var tíðni beinbrota almennt lág í öllum meðferðarhópum, en hærri í öllum Relvar Ellipta hópum (2%) samanborið við hópinn sem fékk vílanteról 22 míkróg (<1%). Þó meira væri um brot í Relvar Ellipta hópnum miðað við hópinn sem fékk vílanteról 22 míkróg, komu dæmigerð brot tengd barksteranotkun (t.d. samfallsbrot í hrygg, mjaðmar- og augnkarlsbrot) fram í <1% tíðni í Relvar Ellipta og vílanteról meðferðarörmunum.

Í SUMMIT rannsókninni var tíðni allra tilvika beinbrota með FF/VI, FF, VI og lyfleysu 2% í hverjum armi; beinbrot sem almennt tengdust notkun innöndunarstera voru minna en 1% í hverjum armi. Hlutfall aðlagð útsetningu (á 1.000 meðferðarár) var fyrir ölltilvik beinbrota var 13,6; 12,8; 13,2; 11,5, talið í sömu röð; hlutfall beinbrota sem almennt tengdust notkun innöndunarstera var 3,4; 3,9; 2,4; 2,1, talið í sömu röð.

Í heildargreiningu á 11 rannsóknum á astma (7.034 sjúklingar) var tíðni brota <1% og brotin yfirleitt tengd áverkum.

### **Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu**

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### **Einkenni**

Ofskömmun flúttikasónfúróats/vílanteróls getur valdið einkennum vegna verkunar hvors þáttar um sig, þ.m.t. þeim sem koma fram við ofskömmun annarra beta<sub>2</sub>-örva og í samræmi við þekkt áhrif barkstera til innöndunar (sjá kafla 4.4).

### **Meðferð**

Enginn sértæk meðferð er til við ofskömmun flúttikasónfúróats/vílanteróls. Við ofskömmun skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Aðeins skal íhuga notkun lyfja með sértæk beta-blokkandi áhrif á hjarta, við veruleg áhrif ofskömmunar vílanteróls sem hafa klíníská þýðingu og svara ekki stuðningsmeðferð. Gæta skal varúðar við notkun lyfja með sértæk beta-blokkandi áhrif á hjarta hjá sjúklingum með sögu um berkjukrampa.

Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum eða samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð, þegar þær liggja fyrir.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með barksterum eða öðrum lyfjum en andkólínvirkum lyfjum, ATC-flokkur: R03AK10.

#### Verkunarháttur

Flúttikasónfúróat og vílanteról tilheyrja tveimur lyfjaflokkum (tilbúnum barksterum og sértækum, langverkandi beta<sub>2</sub>-viðtakaörvum).

#### Lyfhrif

##### Flúttikasónfúróat

Flúttikasónfúróat er tilbúinn þríflúortengdur barksteri með öfluga bólgueyðandi virkni. Verkunarháttur flúttikasónfúróats gegn astma og einkennum langvinnrar lungnateppu er ekki þekktur nákvæmlega. Barkstarar hafa reynt hafa breiða virkni í mörgum tegundum frumna (t.d. rauðkyrningum, stóráttfrumum, eítillfrumum) og boðum (t.d. frumuboðum (cytokines) og efnatogum (chemokines) sem taka þátt í bólgumyndun).

##### Vílanteróltrífenatat

Vílanteróltrífenatat er sértækur langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkur örvi (LABA). Lyfjafraðileg áhrif virkra efna sem eru beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar, þ.m.t. vílanteróltrífenatats, eru a.m.k. að hluta vegna örvunar adenýlatcýklasa innan frumna, ensímsins sem hvetur umbreytingu adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga-3', 5'-adenósíneinfosfat (hringlaga AMP). Aukin þéttni hringlaga AMP veldur slökun í sléttum vöðvum í berkjum og hindrar losun boðefna fyrir skyndilegt ofnæmi úr frumum, einkum mastfrumum.

Milliverkanir verða á milli sameinda barkstera og langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva. Þannig virkja sterarnir beta<sub>2</sub>-viðtaka genið, auka fjölda og næmi viðtaka og langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar undirbúa sykursteraviðtaka fyrir steraháða virkjun og auka yfirfærslu frumukjarna. Þessi samverkandi áhrif endurspeglast í aukinni bólgueyðandi virkni, sem sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* í fjölda bólgufrumna sem tengjast lífeðlismeinafræði bæði astma og langvinnrar lungnateppu. Í einkjarnafrumum í útæðablóði einstaklinga með langvinna lungnateppu sáust meiri bólgueyðandi áhrif með samsetningunni flúttikasónfúróat/vílanteról, samanborið við flúttikasónfúróat eingöngu við þéttni sem næst með klínískum skömmtum. Öflugri bólgueyðandi áhrif langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örvans í lyfinu voru svipuð og náðust með öðrum samsetningum innöndunarstera og langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva.

#### Verkun og öryggi

##### Astmi

Lagt var mat á öryggi og verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls, hjá fullorðnum og unglíngum með viðvarandi astma, í þremur III. stigs, slembuðum, mislöngum, tvíblindum rannsóknum (HZA106827, HZA106829 og HZA106837). Allir þátttakendur notuðu barkstera til innöndunar, með eða án langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva, í a.m.k. 12 vikur fyrir komu 1. Í HZA106837 hafði a.m.k. ein versnun komið upp hjá hverjum sjúklingi þannig að meðferð með barksterum til inntöku varð nauðsynleg á árinu fyrir komu 1. HZA106827 var 12 vikur að lengd og mat verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg [n=201] og FF 92 míkróg [n=205] samanborið við lyfleysu [n=203], öll gefin einu sinni á dag. HZA106829 var 24 vikur að lengd og mat verkun

flúttikasónfúróats/vílanteróls 184/22 míkróg [n=197] og FF 184 míkróg [n=194], bæði gefin einu sinni á dag, samanborið við FP 500 míkróg tvisvar á dag [n=195].

Í HZA106827/HZA106829 voru sameiginlegu aðalendapunkturarnir breyting frá upphafsgildi, við komu til læknis, á lægsta (fyrir berkjuvíkkandi lyf og fyrir skömmtun) FEV<sub>1</sub> í lok meðferðartímabils hjá öllum þátttakendum og vegið meðaltal FEV<sub>1</sub> 0-24 klst. eftir skammt, reiknað út hjá undirhópi þátttakenda við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafi á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja meðan á meðferð stóð var marktækur síðari endapunktur (powered secondary endpoint). Niðurstöður fyrir aðal- og aðra lykilendapunkta í þessum rannsóknum eru kynntar í töflu 1.

**Tafla 1 - Niðurstöður fyrir aðal- og lykilendapunkta HZA106827 og HZA106829**

Rannsókn nr.	HZA106829		HZA106827	
	Meðferðarskammtur af FF/VI*(míkróg)	FF/VI 184/22 einu sinni á dag samanborið við FF 184 einu sinni á dag	FF/VI 184/22 samanborið við FP 500 tvisvar á dag	FF/VI 92/22 einu sinni á dag samanborið við FF 92 einu sinni á dag
<b>Breyting á lággildi FEV<sub>1</sub> frá upphafi, LOCF (last observation carried forward)</b>				
Meðferðarmunur	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
<b>Vegið meðaltal (mean serial) FEV<sub>1</sub> á 0-24 klst. eftir skammt</b>				
Meðferðarmunur	136 ml	206 ml	116 m	302 ml
P-gildi (95% CI)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
<b>Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja</b>				
Meðferðarmunur	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
<b>Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án einkenna</b>				
Meðferðarmunur	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P-gildi (95% CI)	p=0,010 (2,0; 14,8)	p=0,137 (-1,6; 11,3)	p<0,001 (6,2; 18,1)	p<0,001 (12,0; 23,9)
<b>Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að morgni</b>				
Meðferðarmunur	33,5 l/mín.	32,9 l/mín.	14,6 l/mín.	33,3 l/mín.
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
<b>Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að kvöldi</b>				
Meðferðarmunur	30,7 l/mín.	26,2 l/mín.	12,3 l/mín.	28,2 l/mín.
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	p<0,001 (21,7; 34,8)

\*FF/VI = flúttikasónfúróat/vílanteról

Í HZA106837 var meðferðarlengd mismunandi (frá að lágmarki 24 vikum til að hámarki 76 vikur, með meirihluta sjúklinga sem fengu meðferð í a.m.k. 52 vikur). Í HZA106837 var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg [n=1009] eða FF 92 míkróg [n=1010], bæði gefin einu sinni á dag. Í HZA106837 var aðalendapunkturinn tími að fyrstu alvarlegu versnun astma. Alvarleg versnun astma var skilgreind sem versnun sem krafðist notkunar altækra barkstera í a.m.k. 3 daga eða innlögn á sjúkrahús eða heimsókn á bráðadeild vegna astma sem krafðist altækra barkstera. Aðlöguð meðalbreyting á lággildi FEV<sub>1</sub> frá upphafi var einnig metin sem annar endapunktur.

Í HZA106837 minnkaði hætta á alvarlegri versnun astma um 20% hjá sjúklingum sem fengu flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eitt sér (áhættuhlutfall 0,795, p=0,036, 95% CI (0,642, 0,985)). Tíðni alvarlegrar versnunar astma hjá sjúklingi á ári var 0,19 í

FF 92 mÍkróg hÓpnum (u.þ.b. 1 á hverjum 5 árum) og 0,14 í hÓpnum sem fékk flúttÍkasónfúróat/vÍlanteról 92/22 mÍkróg (u.þ.b. 1 á hverjum 7 árum). Hlutfall versnunartÍðni fyrir flúttÍkasónfúróat/vÍlanteról 92/22 mÍkróg hÓpinn samanborið við FF 92 mÍkróg var 0,755 (95% CI 0,603, 0,945). Þetta samsvarar 25% lækkun á tíðni alvarlegrar versnunar astma hjá þátttakendum sem fengu meðferð með flúttÍkasónfúróati/vÍlanteróli 92/22 mÍkróg, samanborið við FF 92 mÍkróg ( $p=0,014$ ). 24 klst. berkjuvíkkandi áhrif flúttÍkasónfúróats/vÍlanteróls héldust yfir 1 árs meðferðartímabil, án neinna vísbendinga um tap á verkun (engin svörunarminnkun). FlúttÍkasónfúróat/vÍlanteról92/22 mÍkróg sýndi stöðugan bata á lággildi FEV<sub>1</sub> úr 83 ml í 95 ml í vikum 12, 36 og 52 og í endapunkti samanborið við FF 92 mÍkróg ( $p<0,001$  95% CI 52,126 ml í endapunkti). Fjörtíuogfjögur prósent sjúklinga í hÓpnum sem fékk flúttÍkasónfúróat/vÍlanteról 92/22 mÍkróg höfðu náð góðri stjórn (ACQ7  $\leq 0,75$ ) við lok meðferðar samanborið við 36% þátttakenda í hÓpnum sem fékk flúttÍkasónfúróat 92 mÍkróg ( $p<0,001$  95% CI 1,23, 1,82).

#### *Rannsóknir með samanburði við salmeteról/flúttÍkasónprópríónat-samsetningar*

Í 24 vikna rannsókn (HZA113091) hjá fullorðnum og unglíngum með viðvarandi astma sem ekki hefur náðst stjórn á kom fram bati á lungnastarfsemi miðað við grunngildi bæði við notkun flúttÍkasónfúróats/vÍlanteróls 92/22 mÍkróg sem gefið var einu sinni á dag að kvöldi og salmeteróls/FP 50/250 mÍkróg sem gefið var tvisvar á dag. Aðlöguð meðalaukning við meðferð frá upphafi á vegnu meðaltali 0-24 klst. FEV<sub>1</sub> um 341 ml (flúttÍkasónfúróat/vÍlanteról) og 377 ml (salmeteról/FP) sýndi almennan bata á lungnastarfsemi í 24 klst. fyrir báðar meðferðir. Aðlagður meðalmunur meðferðanna, -37 ml á milli hÓpanna, var ekki tölfræðilega marktækur ( $p=0,162$ ). Þátttakendur í flúttÍkasónfúróat/vÍlanterólhÓpnum náðu meðalbreytingu frá upphafsgildi fyrir lággildi FEV<sub>1</sub> um 281 ml og einstaklingar í salmeteról/FP-hÓpnum breytingu um 300 ml; (munur á aðlöguðu meðaltali, -19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) var ekki tölfræðilega marktækur ( $p=0,485$ )).

Slembuð, tvÍblind 24 vikna rannsókn (201378) með samhliða hÓpum var gerð til að sýna fram á jafngildi (með -100 ml mörk fyrir lággildi FEV<sub>1</sub>) flúttÍkasónfúróats/vÍlanteróls 92/22 einu sinni á dag og salmeteróls/FP 50/250 tvisvar á dag hjá fullorðnum og unglíngum með astma sem góð stjórn hafði náðst á eftir 4 vikna opinni meðferð með salmeteról/FP 50/250 tvisvar á dag (N=1.504). Hjá þátttakendum sem fengu FF/VI einu sinni á dag samkvæmt slembivali var lungnastarfsemi áfram sambærileg og hjá þeim sem fengu salmeteról/FP tvisvar á dag samkvæmt slembivali [mismunur á lággildi FEV<sub>1</sub> var +19 ml (95% CI: -11; 49)].

Engar rannsóknir með samanburði við salmeteról/FP eða aðrar samsetningar barkstera til innöndunar/langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva hafa verið gerðar til að bera saman á viðeigandi hátt áhrif á versnun astma.

#### *Einlyfjameðferð með flúttÍkasónfúróati*

Í 24 vikna, slembaðri, tvÍblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (FFA112059) var lagt mat á öryggi og verkun FF 92 mÍkróg einu sinni á dag [n= 114] og FP 250 mÍkróg tvisvar á dag [n=114] samanborið við lyfleysu [n=115] hjá fullorðnum og unglíngum með viðvarandi astma. Allir þátttakendur þurftu að hafa verið á stöðugum skammti af barksterum til innöndunar í a.m.k. 4 vikur fyrir komu 1 (skimunarkomu). Notkun langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva var ekki heimil síðustu 4 vikurnar fyrir komu 1. Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildi á lægsta (fyrir berkjuvíkkandi lyf og fyrir skömmtun) FEV<sub>1</sub> við komu til læknis við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafsgildi á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja á 24 vikna meðferðartímabilinu var marktækur síðari endapunktur. Á 24 vikna tímápunktinum hækkaði FF 92 lággildi FEV<sub>1</sub> um 146 ml (95% CI 36, 257 ml,  $p=0,009$ ) og FP um 145 ml (95% CI 33, 257 ml,  $p=0,011$ ) samanborið við lyfleysu. FF og FP hækkuðu bæði hlutfall 24 klst. tímabila án hjálparlyfja um annars vegar 14,8% (95% CI 6,9, 22,7,  $p<0,001$ ) og hins vegar 17,9% (95% CI 10,0, 25,7,  $p<0,001$ ), samanborið við lyfleysu.

#### *Rannsókn með áreiti ofnæmisvaka*

Berkjuverndandi áhrif flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg á snemmkomna og síðbúna astmasvörun við innönduðum ofnæmisvaka voru metin í fjórvega víxlrannsókn (HZA113126) með endurteknum skömmtum, með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með vægan astma. Sjúklingum var slembiraðað til að fá flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg, FF 92 míkróg, vílanteról 22 míkróg eða lyfleysu einu sinni á dag, í 21 dag, fylgt eftir með áreiti með ofnæmisvaka 1 klst. eftir lokaskammtinn. Ofnæmisvakinn var rykmaurar, kattarhár, eða birkifrjó; valið var byggt á einstaklingsbundnum skimunum. Endurteknar mælingar á FEV<sub>1</sub> voru bornar saman við gildi fyrir áreiti með ofnæmisvaka, tekin eftir innöndun saltvatns (grunnngildi). Almennt sáust mestu áhrif á snemmkomin astmaviðbrögð með flúttikasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eða vílanteról 22 míkróg ein sér. Bæði flúttikasónfúróat/vílanteról (92/22 míkróg) og FF 92 míkróg komu eiginlega alveg í veg fyrir síðbúna astmasvörunina samanborið við vílanteról eitt sér. Flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg veitti marktækt meiri vernd gegn ofvirkni í berkjum af völdum ofnæmisvaka samanborið við einlyfjameðferðir með FF og vílanteróli samkvæmt mati á degi 22, við áreiti með metakólíni.

### Langvinn lungnateppa

Í klínískri þróunarátætlun vegna langvinnrar lungnateppu voru m.a. ein 12 vikna (HZA113107), tvær 6 mánaða (HZA112206, HZA112207), tvær eins árs (HZA102970, HZA102871) og ein >1 árs rannsókn (SUMMIT). Þetta voru slembaðar samanburðarrannsóknir, gerðar hjá sjúklingum með klínískt greinda langvinna lungnateppu. Þessar rannsóknir fólust m.a. í mælingum á lungnastarfsemi, mæði og miðlungi alvarlegri og alvarlegri versnun.

### *Sex mánaða rannsóknir*

HZA112206 og HZA112207 voru 24 vikna slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu og samhliða hópa, sem báru saman áhrif samsetningarinnar við vílanteról og FF ein sér og lyfleysu. Í HZA112206 var lagt mat á verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 46/22 míkróg [n=206] og flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg [n=206] samanborið við FF 92 míkróg [n=206] vílanteról 22 míkróg [n=205] og lyfleysu [n=207], öll gefin einu sinni á dag. Í HZA112207 var lagt mat á verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg [n=204], flúttikasónfúróats/vílanteróls 184/22 míkróg [n=205] samanborið við FF 92 míkróg [n=204], FF 184 míkróg [n=203] og vílanteról 22 míkróg [n=203] og lyfleysu [n=205], öll gefin einu sinni á dag.

Allir sjúklingar urðu að hafa reykt í a.m.k. 10 pakkaár; FEV<sub>1</sub>/FVC hlutfall að vera minna en eða jafnt og 0,70 eftir gjöf salbútamóls; FEV<sub>1</sub> eftir gjöf salbútamóls minna en eða jafnt og 70% af áætluðu gildi og mæðiskor  $\geq 2$  á mMRC (Modified Medical Research Council)-kvarða (kvarði 0-4) við skimun. Við skimun fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs voru meðaltöl FEV<sub>1</sub> 42,6% af áætluðu gildi og afturkvæmni 15,9% í HZA112206 en í HZA112207 43,6% og 12,0%. Samsettu aðalendapunkturarnir í báðum rannsóknum voru vegið meðaltal FEV<sub>1</sub> frá núll til 4 klst. eftir skammt á degi 168 og breyting miðað við grunnngildi á lággildi FEV<sub>1</sub> fyrir skammt á degi 169.

Í heildargreiningu á báðum rannsóknum kom fram klínískt marktækur bati á lungnastarfsemi við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg. Á degi 169 hafði flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg aukið meðallággildi FEV<sub>1</sub> um 129 ml (95% CI: 91, 167 ml, p<0,001) og vílanteról um 83 ml (95% CI: 46, 12 ml, p<0,001) miðað við lyfleysu. Flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg jók lággildi FEV<sub>1</sub> um 46 ml samanborið við vílanteról (95% CI: 8, 83 ml, p= 0,017). Á degi 168 hafði flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg aukið aðlagð vegið meðaltal fyrir FEV<sub>1</sub> á 0-4 klst. um 193 ml (95% CI: 156, 230 ml, p<0,001) og vílanteról um 145 ml (95% CI: 108, 181 ml, p<0,001) samanborið við lyfleysu. Flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg jók aðlagð vegið meðaltal fyrir FEV<sub>1</sub> á 0-4 klst. um 148 ml miðað við FF eitt sér (95% CI: 112, 184 ml, p<0,001).

### *12 mánaða rannsóknir*

Rannsóknirnar HZA102970 og HZA102871 voru 52 vikna, slembaðar, tvíblindar, með samhliða hópum þar sem borin voru saman flúttikasónfúróat/vílanteról 184/22 míkróg, flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg, flúttikasónfúróat/vílanteról 46/22 míkróg og vílanteról



22 míkróg, öll gefin einu sinni á dag. Skoðuð voru áhrif lyfjanna á árlega tíðni miðlungi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu, sem höfðu reykt í a.m.k. 10 pakkaár og voru með hlutfall FEV<sub>1</sub>/FVC eftir gjöf salbútamóls minna en eða jafnt og 0,70 og FEV<sub>1</sub> eftir gjöf salbútamóls minna en eða jafnt og 70% af áætluðu gildi og skráða sögu um ≥1 versnun langvinnrar lungnateppu, sem þurfti að meðhöndla með sýklalyfjum og/eða barksterum til inntöku eða innlögn á sjúkrahús, á síðustu 12 mánuðum fyrir komu 1. Aðalendapunkturinn var árleg tíðni miðlungi alvarlegrar og alvarlegrar versnunar. Miðlungi alvarleg/alvarleg versnun var skilgreind sem versnun einkenna sem meðhöndla þurfti með barksterum til inntöku og/eða sýklalyfjum eða innlögn á sjúkrahús. Í báðum rannsóknum var 4 vikna opið aðlögunartímabil þar sem allir þátttakendur fengu salmeteról/FP 50/250 tvisvar á dag, til að staðla meðferðina við langvinnu lungnateppunni og ná jafnvægi á sjúkdómnum fyrir slembiröðun yfir á blindaða rannsóknarlyfið í 52 vikur. Fyrir aðlögun hættu þátttakendur notkun fyrri lyfja gegn langvinnri lungnateppu, að undanskildum skjótvirkum berkjuvíkkandi lyfjum. Notkun langverkandi berkjuvíkkandi lyfja til innöndunar (beta<sub>2</sub>-örva og andkólínvirkra lyfja), ípratrópium/salbútamól-samsetninga, beta<sub>2</sub>-örva til inntöku og teófillínlyfja, var ekki leyfð á meðferðartímabilinu. Notkun barkstera til inntöku og sýklalyfja var leyfð við bráðameðferð versnunar langvinnrar lungnateppu, samkvæmt sérstökum leiðbeiningum um notkun. Einstaklingar notuðu salbútamól eftir þörfum meðan á rannsóknunum stóð.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að meðferð með flútkasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg einu sinni á dag lækkaði árlega tíðni miðlungi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar langvinnrar lungnateppu samanborið við vílanteról (tafla 2).

**Tafla 2: Greining á tíðni versnunar eftir meðferð í 12 mánuði**

Endapunktur	HZC102970		HZC102871		HZC102970 og HZC102871 sameinaðar	
	Vílanteról 1 (n=409)	Flútkasón-fúróat/vílanteról 92/22 (n=403)	Vílanteról (n=409)	Flútkasón-fúróat/vílanteról 92/22 (n=403)	Vílanteról (n=818)	Flútkasón-fúróat/vílanteról 92/22 (n=806)
<b>Miðlungi alvarleg og alvarleg versnun</b>						
Aðlöguð árleg tíðni, meðaltal	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Hlutfall samanborið við VI		0,79		0,66		0,73
95% CI		(0,64; 0,97)		(0,54; 0,81)		(0,63; 0,84)
p-gildi		0,024		<0,001		<0,001
% fækkun		21		34		27
95% CI		(3; 36)		(19; 46)		(16; 37)
Heildarmunur á fjölda á ári samanborið við VI		0,24		0,36		0,30
95% CI		(0,03; 0,41)		(0,20; 0,48)		(0,18; 0,41)
Tími að fyrstu versnun:		0,80		0,72		0,76
Áhættuhlutfall 1 (95% CI)		(0,66; 0,99)		(0,59; 0,89)		(0,66; 0,88)
Minnkun áhættu %		20		28		24
p-gildi		0,036		0,002		p<0,001

Í sameiginlegri greiningu á HZC102970 og HZC102871 í viku 52, kom fram bati þegar flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg var borið saman við vílanteról 22 míkróg í aðlöguðu meðallággildi fyrir FEV<sub>1</sub> (42 ml 95% CI: 19, 64 ml, p<0,001). 24 klst. berkjuvíkkandi áhrif flúttikasónfúróats/vílanteróls héldust frá fyrsta skammti í gegnum eins árs meðferðartímabil án neinna vísbendinga um tap á verkun (engin svarminnkun).

Í rannsóknunum tveimur samanlögðum höfðu alls 2.009 (62%) sjúklingar sögu/áhættuþætti tengda hjarta- og æðasjúkdómum við skimun. Tíðni sögu/áhættuþátta var svipuð hjá meðferðarhópunum, þar sem sjúklingar voru oftast með háþrýsting (46%), síðan með of hátt kólesteról (29%) og sykursýki (12%). Svipuð áhrif við að draga úr miðlungi alvarlegri til alvarlegri versnun komu fram hjá þessum undirhópum og hjá heildarþýðinu. Hjá sjúklingum með sögu/áhættuþætti hjartasjúkdóma olli flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg marktækt lægri tíðni miðlungi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar langvinnrar lungnateppu á ári samanborið við vílanteról (aðlöguð meðaltíðni versnunar á ári var annars vegar 0,83 og hins vegar 1,18, 30% lækkun (95% CI 16, 42%, p<0,001)). Bati kom einnig fram hjá þessum undirhópi í viku 52 þegar flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg var borið saman við vílanteról 22 míkróg m.t.t. aðlagaðs meðallággildis FEV<sub>1</sub> (44 ml 95% CI: 15, 73 ml, (p=0,003).

### Rannsóknir sem stóðu í > 1 ár

SUMMIT var fjölsetra, slembuð, tvíblind rannsókn sem mat áhrif á lifun með flúttikasónfúróati/vílantróli 92/22 míkróg. samanborið við lyfleysu hjá 16.485 einstaklingum. Aðal endapunkturinn var dánartíðni af hvaða orsök sem var og annar endapunktur var samsettur úr tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma (dauði af völdum hjarta- og æðasjúkdóma meðan á meðferð stóð, hjartadrep, slag, óstöðug hjartaöng eða skammvinnt blóðþurrðarkast).

Fyrir slembiröðun þurftu þátttakendur að hætta á fyrri meðferð við langvinnri lungnateppu, sem þeir notuðu við upphaf rannsóknar, sem fól í sér langverkandi berkjuvíkkandi lyf og innöndunarstera að auki (28%), langverkandi berkjuvíkkandi lyfi eingöngu (11%) og innöndunarstera eingöngu (4%). Þátttakendum var slembiraðað til að fá annaðhvort flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg, flúttikasónfúróat 92 míkróg, vílanteról 22 míkróg eða lyfleysu og fengu síðan meðferð í að meðaltali 1,7 ár (SD = 0,9 ár).

Þátttakendur höfðu miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu (meðalhluftfall FEV<sub>1</sub> var í skimun 60% [SD = 6%] af áætluðu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) og höfðu sögu um eða voru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Á 12 mánuðum fyrir rannsóknina tilkynntu 61% þátttakenda ekki um versnun langvinnrar lungnateppu og 39% þátttakenda tilkynnti um ≥1 miðlungi alvarlega/alvarlega versnun langvinnrar lungnateppu.

Dánartíðni af hvaða orsök sem er var: flúttikasónfúróat/vílanteról 6%; lyfleysa 6,7%; flúttikasónfúróat 6,1%; vílanteról 6,4%. Dánartíðni af hvaða orsök sem er, aðlöguð útsetningu á 100 sjúklinga/ár (%/ár) var: flúttikasónfúróat/vílanteról 3,1%/ár; lyfleysa 3,5%/ár; flúttikasónfúróat 3,2%/ár; og vílanteról 3,4%/ár. Hætta á dauða með flúttikasónfúróati/vílanteróli var ekki marktækt frábrugðin lyfleysu (HR 0,88; 95% CI: 0,74 til 1,04; p=0,137), flúttikasónfúróati (HR 0,96; 95% CI: 0,81 til 1,15; p=0,681) eða vílanteróli (HR 0,91; 95% CI: 0,77 til 1,09; p=0,299).

Hættan á samsettu tilviki hjarta- og æðasjúkdóma með flúttikasónfúróati/vílanteróli var ekki marktækt frábrugðin lyfleysu (HR 0,93; 95% CI: 0,75 til 1,14), flúttikasónfúróati (HR 1,03; 95% CI: 0,83 til 1,28) eða vílanteróli (HR 0,94; 95% CI: 0,76 til 1,16).

### Rannsóknir með samanburði við salmeteról/flúttikasónprópiónat-samsetningar

Í 12 vikna rannsókn (HZC113107) hjá sjúklingum með langvinna lungateppu kom fram bati á lungnastarfsemi miðað við grunnildi, bæði við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg einu sinni á dag, að morgni og salmeteróls/FP 50/500 míkróg tvisvar á dag. Aðlöguð meðalaukning vegins meðaltals fyrir FEV<sub>1</sub> miðað við grunnildi sem var 130 ml (flúttikasónfúróat/vílanteról) og 108 ml (FP/salmeteról) staðfesti almennan bata á lungnastarfsemi á 24 klst. fyrir báðar tegundir meðferðar. Aðlagaður meðalmunur við meðferð á milli hópa, 22 ml (95% CI: -18, 63ml) var ekki

tölfræðilega marktækur ( $p=0,282$ ). Aðlöguð meðalbreyting á lággildi FEV<sub>1</sub> frá grunnildi á degi 85 var 111 ml í flúttikasónfúróat/vílanterólhópnum og 88 ml í FP/salmeterólhópnum; 23 ml (95% CI: -20, 66) munurinn á milli hópanna hafði hvorki klíníska þýðingu né var tölfræðilega marktækur ( $p=0,294$ ). Engar rannsóknir hafa verið gerðar með samanburði við salmeteról/FP eða önnur þekkt berkjuvíkkandi lyf til að meta á viðeigandi hátt áhrif á versnun langvinnrar lungnateppu.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Relvar Ellipta við langvinnri lungnateppu, hjá öllum undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Relvar Ellipta við astma, hjá einum eða fleiri undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Heildaraðgengi flúttikasónfúróats og vílanteróls við gjöf með innöndun var að meðaltali 15,2% fyrir flúttikasónfúróat og 27,3% fyrir vílanteról. Aðgengi við inntöku bæði flúttikasónfúróats og vílanteróls var lítið, að meðaltali annars vegar 1,26% og hins vegar <2%. Vegna þessa litla aðgengis við inntöku er altæk útsetning fyrir flúttikasónfúróati og vílanteróli eftir innöndun aðallega vegna frásogs innandaða hluta skammtsins sem berst til lungna.

### Dreifing

Eftir gjöf í bláæð dreifast bæði flúttikasónfúróat og vílanteról verulega. Dreifingarrúmmál við jafnvægi er annars vegar 661 l og hins vegar 165 l.

Bæði flúttikasónfúróat og vílanteról hafa lítil tengsl við rauðar blóðfrumur. *In vitro* var próteinbinding í mannplasma að meðaltali >99,6% fyrir flúttikasónfúróat og 93,9% fyrir vílanteról. Umfang próteinbindingar í plasma *in vitro* var ekki skert hjá einstaklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Flúttikasónfúróat og vílanteról eru hvarfefni P-glykópróteina (P-gp), hins vegar er talið ólíklegt að gjöf flúttikasónfúróats/vílanteróls samhliða P-gp-hemlum breyti altækri útsetningu fyrir flúttikasónfúróati/vílanteróli þar sem báðar sameindir frásogast vel.

### Umbrot

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* er aðalumbrotaferlum bæði flúttikasónfúróats og vílanteróls hjá mönnum, miðlað af CYP3A4.

Flúttikasónfúróat er aðallega umbrotið með vatnsrofi S-flúorómetýlkarbótíóathópsins í umbrotsefni með verulega skerta barksteravirkni. Vílanteról er aðallega umbrotið með O-alkýlsviptingu í ýmis umbrotsefni með verulega skerta  $\beta_1$ - og  $\beta_2$ -örvandi virkni.

### Brotthvarf

Eftir inntöku hverfur flúttikasónfúróat aðallega á brott með umbrotum og eru umbrotsefnin skilin út nánast að fullu með hægðum en <1% af geislavirkum skammti hverfur brott í þvaginiu.

Eftir inntöku hverfur vílanteról aðallega á brott með umbrotum. Umbrotsefnin eru í kjölfarið skilin út í þvagi, u.þ.b. 70% og hægðum, u.þ.b. 30%, af geislavirka skammtinum, í rannsókn með geislamerkingu hjá mönnum, sem gerð var með inntöku. Helmingunartími brotthvarfs vílanteróls í plasma, eftir innöndun á stökum skammti af flúttikasónfúróati/vílanteróli, var að meðaltali 2,5 klst. Virkur helmingunartími uppsöfnunar vílanteróls, ákvarðaður eftir gjöf með innöndun endurtekinna 25 míkrog

skammta af vílanteróli, er 16,0 klst. hjá einstaklingum með astma og 21,3 klst. hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu.

### Börn og unglingar

Ekki er mælt með neinum breytingum á skömmtum hjá unglingum (12 ára og eldri). Lyfjahlvörð flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá sjúklingum yngri en 12 ára hafa ekki verið rannsökuð. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá börnum yngri en 12 ára.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir sjúklingar (> 65 ára)*

Áhrif aldurs á lyfjahlvörð flúttikasónfúróats og vílanteróls voru ákvörðuð í III. stigs rannsóknum á langvinnri lungnateppu og astma. Engar vísbendingar voru um að aldur (12-84) hefði áhrif á lyfjahlvörð flúttikasónfúróats og vílanteróls hjá einstaklingum með astma.

Engar vísbendingar voru um að aldur hefði áhrif á lyfjahlvörð flúttikasónfúróats hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu, en aukning (37%) á AUC<sub>(0-24)</sub> fyrir vílanteról kom fram á aldursbilinu 41 til 84 ára. Hjá öldruðum einstaklingi (84 ára) með lága líkamsþyngd (35 kg) er gert ráð fyrir að AUC<sub>(0-24)</sub> fyrir vílanteról verði 35% stærra en áætlað gildi fyrir þýðið (60 ára einstaklingur með langvinna lungnateppu og líkamsþyngd 70 kg), en C<sub>max</sub> helst óbreytt. Ekki er líklegt að þessi munur hafi klíníska þýðingu.

Ekki er mælt með neinum breytingum á skömmtum hjá einstaklingum með astma eða einstaklingum með langvinna lungnateppu.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Í klínískri lyfjarannsókn á flúttikasónfúróati/vílanteróli kom fram að alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) olli ekki marktækt meiri útsetningu fyrir flúttikasónfúróati eða vílanteróli eða greinilegri altækum áhrifum barkstera eða beta<sub>2</sub>-örva samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif blóðskilunar hafa ekki verið rannsökuð.

#### *Skert lifrarárfsemi*

Eftir endurtekna skammta af flúttikasónfúróati/vílanteróli í 7 daga jókst altæk útsetning fyrir flúttikasónfúróati (allt að þrefalt samkvæmt mælingum á AUC<sub>(0-24)</sub>) hjá einstaklingum með skerta lifrarárfsemi (Child-Pugh A, B eða C) samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þessi aukning á altækri útsetningu fyrir flúttikasónfúróati hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarárfsemi (Child-Pugh B; flúttikasónfúróat/vílanteról 184/22 míkróg) tengdist að meðaltali 34% lækkun á kortísóli í sermi miðað við heilbrigða einstaklinga. Altæk útsetning fyrir flúttikasónfúróati, aðlöguð að skömmtum, var svipuð hjá einstaklingum með miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarárfsemi (Child-Pugh B eða C).

Eftir endurtekna skammta af flúttikasónfúróati/vílanteróli í 7 daga var engin marktæk aukning á altækri útsetningu fyrir vílanteróli (C<sub>max</sub> og AUC) hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarárfsemi (Child-Pugh A, B eða C).

Flúttikasónfúróat/vílanteról-samsetningin hafði engin áhrif af klínískri þýðingu á altæk beta-adrenvirk áhrif (hjartsláttartíðni eða kalíum í sermi) hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarárfsemi (vílanteról, 22 míkróg) eða verulega skerðingu á lifrarárfsemi (vílanteról, 12,5 míkróg) samanborið við heilbrigða einstaklinga.

## *Aðrir sérstakir sjúklingahópar*

Áætluð gildi  $AUC_{(0-24)}$  fyrir flúttikasónfúróat hjá einstaklingum með astma frá Austur Asíu, Japan og Suðaustur Asíu (12-13% einstaklinga), voru að meðaltali 33% til 53% stærri en hjá öðrum kynþáttum. Engar vísbendingar voru hins vegar um að aukin útsetning hjá þessum hópum tengdist meiri áhrifum á sólarhringsútskilnað kortisóls í þvagi. Áætlað er að  $C_{max}$  fyrir vílanteról sé að meðaltali 220 til 287% hærra og  $AUC_{(0-24)}$  svipað hjá einstaklingum af asískum uppruna og einstaklingum af öðrum kynþáttum. Engar vísbendingar voru hins vegar um að hærra  $C_{max}$  fyrir vílanteról hefði klínískt marktæk áhrif á hjartsláttartíðni.

Áætluð gildi  $AUC_{(0-24)}$  fyrir flúttikasónfúróat hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu frá Austur Asíu, Japan og Suðaustur Asíu (13-14% einstaklinga) voru að meðaltali 23% til 30% stærri en hjá einstaklingum af hvíta kynstofninum. Engar vísbendingar voru hins vegar um að aukin útsetning hjá þessum hópum tengdist meiri áhrifum á sólarhringsútskilnað kortisóls í þvagi. Kynþáttur hafði engin áhrif á áætlaðar lyfjahvarfabreytur fyrir vílanteról hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu.

## *Kyn, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull*

Engar vísbendingar voru um að kyn, þyngd eða líkamsþyngdarstuðull hefðu áhrif á lyfjahvörf flúttikasónfúróats, samkvæmt lyfjahvarfahópgreiningu á niðurstöðum úr III. stigs rannsókn hjá 1.213 einstaklingum með astma (712 konum) og 1.225 einstaklingum með langvinna lungnateppu (392 konum).

Engar vísbendingar voru um að kyn, þyngd eða líkamsþyngdarstuðull hefði áhrif á lyfjahvörf vílanteróls samkvæmt hópgreiningu á lyfjahvörfum hjá 856 einstaklingum með astma (500 konum) og 1.091 einstaklingum með langvinna lungnateppu (340 konum).

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við kyn, þyngd eða líkamsþyngdarstuðul.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lyfjafræðileg áhrif og eiturverkanir sem komu fram við notkun flúttikasónfúróats eða vílanteróls í forklínískum rannsóknum voru dæmigerð fyrir annaðhvort sykurstera eða beta<sub>2</sub>-örva. Gjöf flúttikasónfúróats ásamt vílanteróli olli ekki neinum marktækum nýjum eiturverkunum.

### Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

#### *Flúttikasónfúróat*

Flúttikasónfúróat hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni í hefðbundnu safni rannsókna og hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í ævilöngum innöndunarrannsóknum hjá rottum eða músum við útsetningu sem var svipuð og við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

#### *Vílanteróltrífenatat*

Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni höfðu vílanteról (sem alfa-fenýlcinnamat) og trífenýlediksýra ekki eiturverkanir á erfðaeefni, sem bendir til að ekki sé hætta á eiturverkunum á erfðaeefni af völdum vílanteróls (sem trífenatats) hjá mönnum.

Í samræmi við niðurstöður fyrir aðra beta<sub>2</sub>-örva í ævilöngum innöndunarrannsóknum hafði vílanteróltrífenatat áhrif á frumuskiptingu í æxlunarfærum kvenrotta og kvenmúsa og í heiladingli hjá rottum. Engin aukning var í tíðni æxla hjá rottum við útsetningu sem var 2-föld og músum við útsetningu sem var 30-föld útsetning við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

### Eiturverkanir á æxlun

#### *Flúttikasónfúróat*

Áhrif sem komu fram við gjöf flúttikasónfúróats ásamt vílanteróli með innöndun hjá rottum voru svipuð og komu fram við notkun flúttikasónfúróats eins sér.

Flúttikasónfúróat hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum eða kaninum en seinkaði þroska hjá rottum og olli fósturlátum hjá kaninum, í skömmtum sem höfðu eitruverkanir á móður. Engin áhrif á þroska komu fram hjá rottum við útsetningu sem var u.þ.b. 3 sinnum meiri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

#### *Vílanteróltrífenatat*

Vílanteróltrífenatat hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum. Í innöndunarrannsóknum hjá kaninum olli vílanteróltrífenatat svipuðum áhrifum og koma fram við notkun annarra beta<sub>2</sub> örva (klofinn gómur, opin augnlok, samvöxtur í axnir hlutar bringubeinsbols og bognum útlimum/vansnúningi). Við gjöf undir húð komu engin áhrif fram við útsetningu sem var 84 sinnum meiri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum miðað við AUC.

Hvorki flúttikasónfúróat né vílanteróltrífenatat höfðu aukaverkanir á frjósemi eða þroska fyrir eða eftir fæðingu hjá rottum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Laktósaeinhýdrat  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

Geymsluþol eftir að bakkinn með innöndunartækinu hefur verið opnaður: 6 vikur.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C. Ef lyfið er geymt í kæli skal það fá að ná stofuhita a.m.k. klukkustund fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Skráði daginn sem farga skal lyfinu, í rýmið sem til þess er ætlað á miðanum á tækinu. Dagsetningin skal skráð um leið og innöndunartækið er tekið úr bakkanum.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Innöndunartækið samanstendur af ljósgráum meginhluta, gulu loki yfir munnstykkið og skammtateljara og því er pakkað inn í lagskiptan álbakka sem inniheldur kísilgel þurrkþoka. Bakkinn er innsiglaður með filmu sem fletta má af.

Innöndunartækið er samsett úr nokkrum hlutum úr pólýprópýleni, HDPE, pólýoxýmetyleni, pólýbútýlenterepalati, acrylónítrílbútadíenstýreni, pólýkARBónati og ryðfríu stáli.

Innöndunartækið inniheldur tvo lagskipta álstrimla með 14 eða 30 skömmtum.

Pakkningar með 14 eða 30 skammta innöndunartækjum. Fjölpakkning með 3 x 30 skammta innöndunartækjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. nóvember 2013  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Relvar Ellipta 184 míkrog/22 míkrog, innöndunarduft, afmældir skammtar

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver stök innöndun gefur skammt (skammt sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 184 míkrog af flúttikasónfúróati og 22 míkrog af vílanteróli (sem trífénatát). Þetta samsvarar afmældum skammti sem er 200 míkrog af flúttikasónfúróati og 25 míkrog af vílanteróli (sem trífénatát).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver skammtur inniheldur u.þ.b. 25 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, afmældir skammtar.  
(Innöndunarduft)

Hvítt duft í ljósgráu innöndunartæki, með gulu loki á munnstykki og skammtateljara.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Astmi

Relvar Ellipta er ætlað til notkunar við reglulega astmameðferð hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri þegar notkun samsetts lyfs (langverkandi beta<sub>2</sub>-örva og barkstera til innöndunar) á við:

- Þegar ekki næst viðunandi stjórn á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og skjótvirkum beta<sub>2</sub>-örvum til innöndunar „eftir þörfum“.
- Þegar viðunandi stjórn hefur náðst á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og langverkandi beta<sub>2</sub>-örva.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Astmi

Sjúklingar með astma skulu fá þann styrkleika af Relvar Ellipta sem inniheldur viðeigandi skammt af flúttikasónfúróati (FF) miðað við alvarleika sjúkdómsins. Læknar skulu athuga að hjá sjúklingum með astma jafngilda 100 míkrog af flúttikasónfúróati (FF) einu sinni á dag u.þ.b. 250 míkrog af flúttikasónprópíónati (FP) tvisvar á dag, en 200 míkrog af FF einu sinni á dag jafngilda u.þ.b. 500 míkrog af FP tvisvar á dag.

*Fullorðnir og unglíngar 12 ára og eldri*

Íhuga skal eina innöndun af 92/22 míkroggramma upphafsskammti af Relvar Ellipta einu sinni á dag hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem þarfnast lítills til meðalstórs skammts af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta<sub>2</sub>-örva. Ef ekki næst fullnægjandi stjórn sjúkdómnum með



Relvar Ellipta 92/22 míkrog, má auka skammtinn upp í 184/22 míkrog, sem getur gefið betri árangur við astmastjórnun.

Heilbrigðisstarfsmaður skal endurmeta sjúklinga reglulega þannig að þeir haldi áfram að fá kjörstyrkleika af flúttikasónfúróati/vílanteróli og að honum sé aðeins breytt samkvæmt læknisráði. Skammtinn skal aðlaga þannig að alltaf sé notaður minnsti skammtur sem nær virkri stjórn á einkennum.

Íhuga skal notkun Relvar Ellipta 184/22 míkrog hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem þurfa að fá hærri skammta af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta<sub>2</sub>-örva

Sjúklingar finna yfirleitt fyrir bættri lungnastarfsemi innan 15 mínútna frá innöndun Relvar Ellipta. Hins vegar skal upplýsa sjúklinginn um að regluleg dagleg notkun sé nauðsynleg til að viðhalda stjórn á einkennum astma og að notkun skuli halda áfram, jafnvel þó einkenni hverfi.

Ef einkenni koma fram á tímabilinu á milli skammta, skal nota skjótvirkan beta<sub>2</sub>-örva til að létta strax á einkennum.

Ráðlagður hámarksskammtur er Relvar Ellipta 184/22 míkrog einu sinni á dag.

*Börn yngri en 12 ára:*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Relvar Ellipta hjá börnum yngri en 12 ára við notkun gegn astma. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir sjúklingar (>65 ára)*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

*Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

*Skert lifrarstarfsemi*

Aukin altæk útsetning fyrir flúttikasónfúróati (bæði C<sub>max</sub> og AUC) kom fram í rannsóknum hjá einstaklingum með væga, miðlungi alvarlega og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við skömmtun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem geta átt frekar á hættu að fá altækar aukaverkanir er tengjast barksterum. Hámarksskammtur hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er 92/22 míkrog (sjá kafla 4.4).

#### Lyfjagjöf

Relvar Ellipta er aðeins til innöndunar.

Það skal gefa á sama tíma dags, dag hvern.

Læknirinn skal taka endanlega ákvörðun um hvort gefa skuli skammtinn að kvöldi eða morgni.

Ef gleymist að taka skammt skal taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ef lyfið er geymt í kæli skal innöndunartækið fá að ná stofuhita a.m.k. klukkustund fyrir notkun.

Þegar innöndunartækið er notað í fyrsta sinn þarf ekki að athuga hvort það virki rétt eða undirbúa það fyrir notkun á neinn sérstakan hátt. Fylgja skal leiðbeiningunum skref fyrir skref.

Ellipta innöndunartækinu er pakkað í bakka sem inniheldur þurrkþoka til að minnka raka. Hendið þurrkþokanum og ekki má opna hann, borða eða anda honum að sér.

Sjúklingum skal ráðlagt að opna ekki bakkann fyrr en þeir eru tilbúnir að anda inn skammti.

Þegar innöndunartækið er tekið úr bakkanum er það lokað. „Fargist“ dagsetning skal skráð á miðann á innöndunartækinu, í rýmið sem til þess er ætlað. „Fargist“ dagsetningin er 6 vikum eftir að bakkinn er opnaður. Eftir það skal lyfið ekki lengur notað. Farga má bakkannum eftir að hann hefur verið opnaður.

Eftir innöndun skulu sjúklingar skola munninn með vatni án þess að kyngja.

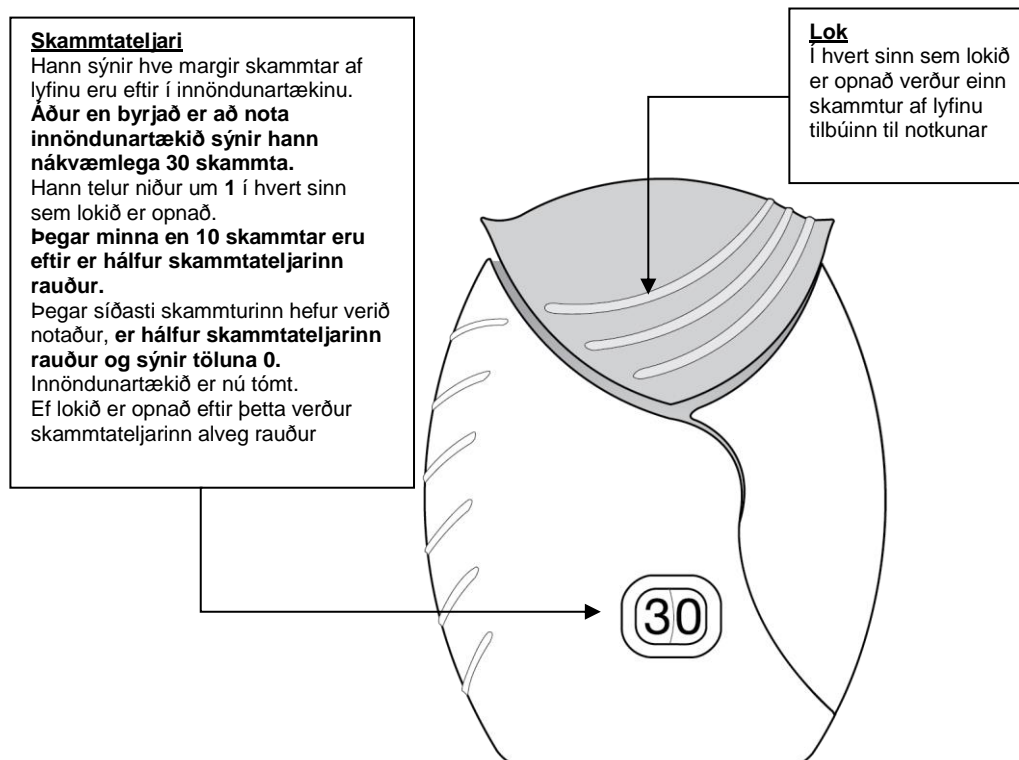
Leiðbeiningarnar, skref fyrir skref, fyrir 30 skammta Ellipta innöndunartæki (30 daga birgðir) hér á eftir, eiga einnig við fyrir 14 skammta Ellipta innöndunartæki (14 daga birgðir).

## Leiðbeiningar um notkun

### 1. Lesið þetta áður en byrjað er

Ef lok innöndunartækisins er opnað og því lokað án þess að lyfinu sé andað inn tapast skammturinn. Skammturinn sem tapast er vel geymdur í innöndunartækinu, en ekki er lengur hægt að nota hann til innöndunar.

Það er ekki hægt að taka af slyzni viðbótarmagn af lyfinu eða tvöfaldan skammt í einni innöndun



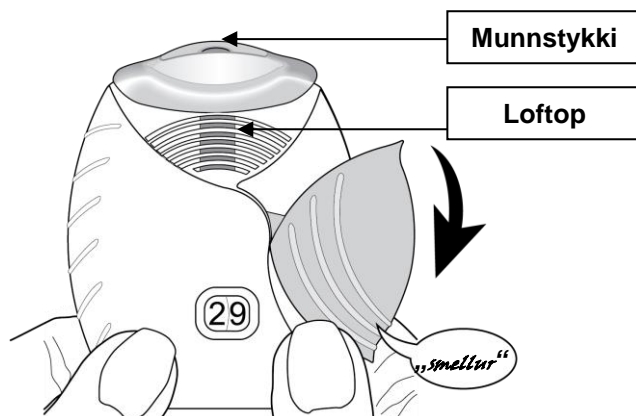
### 2. Hvernig á að undirbúa skammt

Opnaðu lokið þegar anda á skammti inn. **Ekki hrista innöndunartækið.**

Renndu lokinu niður þar til heyrst „smellur“.

Lyfið er nú tilbúið til innöndunar. Skammtateljarinn telur niður um 1 því til staðfestingar.

Ef skammtateljarinn telur ekki niður þegar „smellur“ heyrst gefur innöndunartækið ekki lyf. Skilið því aftur í apótekið og fáið ráðleggingar.



### 3. Hvernig á að anda lyfinu inn

Haltu innöndunartækinu langt frá munninum og andaðu eins vel frá þér og þú getur með góðu móti.

Ekki anda frá þér í gegnum innöndunartækið.

Settu munnstykkið á milli varanna og lokaðu þeim vel utan um tækið.

Ekki teppa loftopin með fingrunum.

Andaðu rólega, jafnt og djúpt að þér. Haltu niðri í þér andanum eins lengi og þú getur (a.m.k. 3-4 sekúndur).

- Taktu innöndunartækið frá munninum.
- Andaðu hægt og rólega frá þér.



Ekki er víst að vart verði við bragð eða áferð lyfsins, jafnvel þótt innöndunartækið sé notað á réttan hátt.

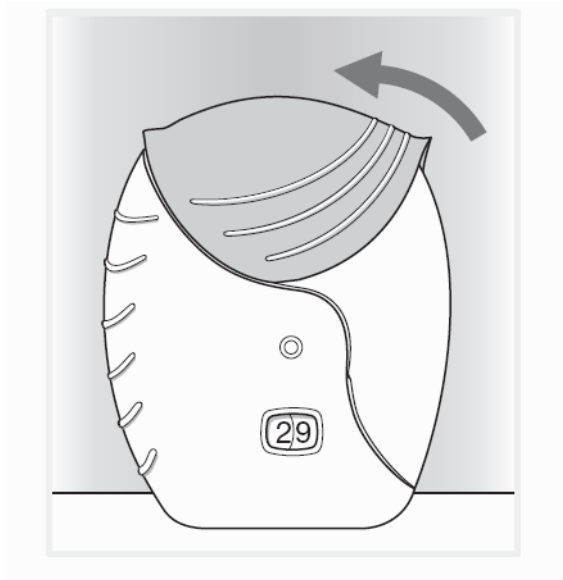
Notaðu **purra bréfpurrku** ef þú vilt hreinsa munnstykkið **áður** en lokinu er rennt til baka.

#### 4. Lokið innöndunartækinu og skolið munninn

Renndu lokinu upp á við eins langt og það kemst til að hylja munnstykkið.

Skolaðu munninn með vatni eftir notkun innöndunartækisins, ekki kyngja.

Þetta minnkar líkur á aukaverkunum eins og særindum í munnnum eða hálsi.



#### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Sjúkdómsversnun

Flúttikasónfúróat/vílanteról skal ekki nota til meðferðar við bráðum, sem þarfnast skjótvirkra berkjuvíkkandi lyfja. Aukin notkun skjótvirkra berkjuvíkkandi lyfja gegn einkennum bendir til verri sjúkdómsstjórnunar hjá sjúklingum og læknir skal endurmeta ástand þeirra.

Sjúklingar skulu ekki hætta meðferð með flúttikasónfúróati/vílanteróli við astma án samráðs við lækni þar sem einkenni geta komið fram aftur eftir að meðferð er hætt.

Aukaverkanir tengdar astma eða versnun geta komið fram meðan á meðferð með flúttikasónfúróati/vílanteróli stendur. Benda skal sjúklingum á að halda meðferð áfram en að leita ráða hjá lækni ef ekki næst stjórn á einkennum astmans eða þau versna eftir að meðferð með Relvar Ellipta er hafin.

##### Óvæntur berkjukrampi

Óvæntur berkjukrampi getur komið fram með skyndilega auknum blísturshljóðum við öndun eftir skömmtun. Þetta skal meðhöndlað strax með skjótvirku berkjuvíkkandi lyfi til innöndunar. Strax skal hætta notkun Relvar Ellipta, meta ástand sjúklingsins og hefja aðra meðferð ef nauðsyn krefur.

##### Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á hjarta og æðar svo sem hjartsláttartruflanir t.d. ofanslegilshraðtaktur og aukaslög geta komið fram við notkun adrenvirkra lyfja þ.m.t. Relvar Ellipta. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá

Þátttakendum með miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu og sögu um eða í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum var engin aukning hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum sem fengu flúttikasónfúróat/vílanteról samanbórið við lyfleysu (sjá kafla 5.1). Þó skal gæta varúðar við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá sjúklingum með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm eða hjartsláttaróreglu, ofvirkan skjaldkirtil, óleiðréttan blóðkalíumskort eða tilhneigingu til blóðkalíumlækkunar.

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Nota skal 92/22 míkrógramma skammtinn hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og hafa eftirlit með altækum aukaverkunum tengdum barksteranotkun hjá sjúklingunum.

#### Áhrif barkstera í líkamanum

Áhrif á líffæri geta komið fram við notkun allra barkstera til innöndunar, einkum ef stórum skömmtum er ávísað í langan tíma. Mun minni líkur eru á þessum einkennum en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg áhrif eru m.a. Cushingssjúkdómur, einkenni sem líkjast Cushingssjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, beinþynning, vaxtarskerðing hjá börnum og unglíngum, drer í auga og gláka og enn sjaldnar ýmis geðræn einkenni eða áhrif á hegðun þ.m.t. skynhreyfiofyrirni, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásgirni (aðallega hjá börnum).

Gæta skal varúðar við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá sjúklingum með lungnaberkla eða hjá sjúklingum með langvinnar eða ómeðhöndlaðar sýkingar.

#### Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

#### Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá hækkunum á þéttni blóðsykurs hjá sykursýkisjúklingum og þetta skal hafa í huga við ávísun lyfsins hjá sjúklingum með sögu um sykursýki.

#### Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

Aukin tíðni lungnabólgu, m.a. lungnabólgu sem krafðist innlagnar á sjúkrahús, hefur komið fram hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar. Nokkrar vísbendingar hafa komið fram um aukna áhættu við stækkandi skammta stera en ekki hefur ótvírætt verið sýnt fram á það í öllum rannsóknum.

Ekki eru fyrirbyggjandi ótvíræðar klínískar vísbendingar um mismun innan lyfjaflokks barkstera til innöndunar um hve mikil hættan á lungnabólgu er.

Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga geta líkst einkennum versunar langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru m.a. reykingar, hærri aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull og alvarleg langvinn lungnateppa.

#### Lungnabólga hjá sjúklingum með astma

Lungnabólga var algeng hjá sjúklingum með astma við notkun stærri skammtsins. Tíðni lungnabólgu hjá sjúklingum með astma sem tóku flútikasónfúróat/vílanteról 184/22 míkróg var tölulega hærrí samanborið við þá sem tóku flútikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg eða lyfleysu (sjá kafla 4.8). Engir áhættuþættir greindust.

### Hjálparefni

Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Lyfjamilliverkanir af klínískri þýðingu við flútikasónfúróat/vílanteról eru taldar ólíklegar við klíníska skammta vegna þeirrar lágu plasmabéttu sem kemur fram eftir innandaða skammta.

### Milliverkanir við beta-blokka

Beta<sub>2</sub>-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hindrað áhrif beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva. Samhliða notkun bæði ósértækra og sértækra beta<sub>2</sub>-adrenvirkra blokka skal forðast nema notkun þeirra sé mjög brýn.

### Milliverkanir við CYP3A4-hemla

Bæði flútikasónfúróat og vílanteról hreinsast hratt út með umfangsmiklum umbrotum við fyrstu umferð um lifur fyrir tilstilli CYP3A4-lifraensímsins.

Gæta skal varúðar við gjöf samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketókónazóli, rítónavíri, lyfjum sem innihalda cobicistat) vegna hugsanlegrar aukningar á altækri útsetningu fyrir bæði flútikasónfúróati og vílanteróli. Forðast skal samhliðanotkun nema að ávinningur vegi þyngra en aukin hætta á óæskilegum áhrifum vegna altækra barkstera en fylgjast skal með þeim sjúklingum m.t.t. altækra óæskilegra áhrifa barkstera. Rannsókn á CYP3A4 milliverkunum, með endurteknum skömmtum var gerð hjá heilbrigðum einstaklingum með flútikasónfúróat/vílanteról samsetningunni (184/22 míkróg) og öfluga CYP3A4-hemlinum ketókónazóli (400 mg). Að meðaltali jókst AUC<sub>(0-24)</sub> um 36% og C<sub>max</sub> um 33% fyrir flútikasónfúróat, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir flútikasónfúróati tengdist 27% lækkun á 0-24 klst. vegnu meðaltali kortisóls í sermi. Að meðaltali jókst AUC<sub>(0-t)</sub> um 65% og C<sub>max</sub> um 22% fyrir vílanteról, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir vílanteróli hafði ekki í för með sér aukin altæk áhrif tengd beta<sub>2</sub>-örvum á hjartsláttartíðni, kalíum í blóði eða QTcF-bil.

### Milliverkanir við P-glykópróteinhemla

Flútikasónfúróat og vílanteról eru bæði hvarfefni P-glykópróteins (P-gp). Klínísk lyfjarannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, sem fengu samtímis vílanteról og öfluga P-gp og miðlungi öfluga CYP3A4-hemlinum verapamíli, sýndi engin marktæk áhrif á lyfjahvörf vílanteróls. Ekki hafa verið gerðar klínískar lyfjarannsóknir með sértækum P-gp hemli og flútikasónfúróati.

### Adrenvirk lyf

Samtímisgjöf annarra adrenvirkra lyfja (einna sér eða sem hluta samsettrar meðferðar) getur aukið aukaverkanir flútikasónfúróats/vílanteróls. Relvar Ellipta skal ekki gefa samhliða öðrum langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkum örvm eða lyfjum sem innihalda langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirka örva.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

## Meðganga

Eiturverkanir á æxlun hafa komið fram í dýrarannsóknnum, við útsetningu sem ekki hefur klíníská þýðingu (sjá kafla 5.3). Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun flúttikasónfúróats og vílanteróltrífenats hjá barnshafandi konum.

Gjöf flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá barnshafandi konum skal aðeins íhuga ef áætlaður ávinningur fyrir móðurina er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

## Brjóstgjöf

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um útskilnað flúttikasónfúróats eða vílanteróltrífenats og/eða umbrotsefna þeirra í brjóstamjólk. Aðrir barksterar og beta<sub>2</sub>-örvar greinast hins vegar í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu hjá nýburum/ungbörnum sem eru á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstgjöfinni eða meðferðinni með flúttikasónfúróati/vílanteróli að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir sýndu engin áhrif flúttikasónfúróats/vílanteróls á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Flúttikasónfúróat eða vílanteról hafa engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Yfirlit yfir aukaverkanir

Upplýsingar úr stórum klínískum rannsóknum á astma og langvinnri lungnateppu voru notaðar til að ákvarða tíðni aukaverkana tengdum flúttikasónfúróati/vílanteróli. Í klíníská þróunarferlinu fyrir astma voru teknar saman upplýsingar um 7.034 sjúklinga við mat á aukaverkunum. Í klíníská þróunarferlinu fyrir langvinna lungnateppu voru teknar saman upplýsingar um 6.237 einstaklinga við mat á aukaverkunum.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun flúttikasónfúróats og vílanteróls voru höfuðverkur og nefkoksþólga. Að undanskildum lungnabólgu og beinbrotum var aukaverkanamynstur svipað hjá sjúklingum með astma og langvinna lungnateppu. Í klínískum rannsóknum var oftast greint frá lungnabólgu og beinbrotum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar yfir tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga* Sýking í efri hluta öndunarfæra Berkjubólga Inflúensa Hvítsveppasýking í munni og hálsi	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðofnæmi, ofnæmisbjúgur, útbrot og ofsakláði	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Kvíði	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur Skjálfti	Mjög algengar Mjög sjaldgæfar
Augu	Þokusýn (sjá kafla 4.4)	Sjaldgæfar
Hjarta	Aukaslög Hjartsláttarónot Hraðsláttur	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefkoksbólga Óvæntur berkjukrampi Verkur í munnkoki Skútabólga Kokbólga Nefslímubólga Hósti Raddtruflun	Mjög algengar Mjög sjaldgæfar Algengar
Meltingarfæri	Kviðverkur	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur Bakverkur Beinbrot** Vöðvakrampar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Algengar

\*, \*\* Sjá hér á eftir „Lýsing á völdum aukaverkunum“

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### \*Lungnabólga (sjá kafla 4.4)

Í heildar greiningu á endurteknu 1 árs rannsóknunum tveimur á miðlungi alvarlegri til alvarlegri langvinnri lungnateppu (meðalhluftfall FEV<sub>1</sub> var í skimun 45% af áætluðu eðlilegu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs, staðalfrávik (SD) 13%) sem hafði versnað á síðastliðnu ári (n=3.255) var fjöldi lungnabólgutílvika á hver 1.000 sjúklingaár 97,9 í FF/VI 184/22, 85,7 í FF/VI 92/22 hópnunum og 42,3 í VI 22 hópnunum. Alvarleg lungnabólgutílvik á hver 1.000 sjúklingaár voru 33,6, 35,5 og 7,6 fyrir þessa sömu hópa, en tílvik mjög alvarlegrar lungnabólgu á hver 1.000 sjúklingaár voru 35,1 fyrir



FF/VI 184/22, 42,9 með FF/VI 92/22, 12,1 með VI 22. Lífshættuleg lungnabólguþilvik, aðlöguð samkvæmt útsetningu, voru 8,8 fyrir FF/VI 184/22 miðað við 1,5 fyrir FF/VI 92/22 og 0 fyrir VI 22. Í samburðarrannsókn með lyfleysu (SUMMIT) hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu (meðalhlotfall FEV<sub>1</sub> var í skimun 60% af áætluðu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs, SD 6%) og sögu um eða í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum var tíðni lungnabólgu með FF/VI, FF, VI og lyfleysu; aukaverkanir (6%; 5%; 4%; 5%); alvarlegar aukaverkanir (3%; 4%; 3%; 3%); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (0,3%; 0,2%; 0,1%, 0,2%); hlutfall aðlagð útsetningu (á 1.000 meðferðarár) var; aukaverkanir (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); alvarlegar aukaverkanir (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (1,8; 1,5; 0,9; 1,4), talið í sömu röð.

Í heildargreiningu á 11 rannsóknum á astma (7.034 sjúklingar), var tíðni lungnabólgu á hver 1.000 sjúklingaár 18,4 fyrir FF/VI 184/22 miðað við 9,6 fyrir FF/VI 92/22 og 8,0 í lyfleysuhópnum.

### **\*\*Beinbrot**

Í tveimur endurteknum (replicate) 12 mánaða rannsóknum, hjá alls 3.255 sjúklingum með langvinna lungnateppu, var tíðni beinbrota almennt lág í öllum meðferðarhópum, en hærri í öllum Relvar Ellipta hópum (2%) samanborið við hópinn sem fékk vílanteról 22 míkróg (<1%). Þó meira væri um brot í Relvar Ellipta hópnum miðað við hópinn sem fékk vílanteról 22 míkróg, komu dæmigerð brot tengd barksteranotkun (t.d. samfallsbrot í hrygg, mjaðmar- og augnkarlsbrot) fram í <1% tíðni í Relvar Ellipta og vílanteról meðferðarörmunum.

Í SUMMIT rannsókninni var tíðni allra tilvika beinbrota með FF/VI, FF, VI og lyfleysu 2% í hverjum armi; beinbrot sem almennt tengdust notkun innöndunarstera voru minna en 1% í hverjum armi. Hlutfall aðlagð útsetningu (á 1.000 meðferðarár) var fyrir ölltilvik beinbrota var 13,6; 12,8; 13,2; 11,5, talið í sömu röð; hlutfall beinbrota sem almennt tengdust notkun innöndunarstera var 3,4; 3,9; 2,4; 2,1, talið í sömu röð.

Í heildargreiningu á 11 rannsóknum á astma (7.034 sjúklingar) var tíðni brota <1% og brotin yfirleitt tengd áverkum.

### **Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu**

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### **Einkenni**

Ofskömmun flúttikasónfúróats/vílanteróls getur valdið einkennum vegna verkunar hvors þáttar um sig, þ.m.t. þeim sem koma fram við ofskömmun annarra beta<sub>2</sub>-örva og í samræmi við þekkt áhrif barkstera til innöndunar (sjá kafla 4.4).

### **Meðferð**

Enginn sértæk meðferð er til við ofskömmun flúttikasónfúróats/vílanteróls. Við ofskömmun skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Aðeins skal íhuga notkun lyfja með sértæk beta-blokkandi áhrif á hjarta, við veruleg áhrif ofskömmunar vílanteróls sem hafa klíníská þýðingu og svara ekki stuðningsmeðferð. Gæta skal varúðar við notkun lyfja með sértæk beta-blokkandi áhrif á hjarta hjá sjúklingum með sögu um berkjukrampa.

Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum eða samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð, þegar þær liggja fyrir.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með barksterum eða öðrum lyfjum en andkólínvirkum lyfjum, ATC-flokkur: R03AK10.

#### Verkunarháttur

Flúttikasónfúróat og vílanteról tilheyrta tveimur lyfjaflokkum (tilbúnum barksterum og sértækum, langverkandi beta<sub>2</sub>-viðtakaörvum).

#### Lyfhrif

##### Flúttikasónfúróat

Flúttikasónfúróat er tilbúinn þríflúortengdur barksteri með öfluga bólgueyðandi virkni. Verkunarháttur flúttikasónfúróats gegn astma og einkennum langvinnrar lungnateppu er ekki þekktur nákvæmlega. Barkstarar hafa reynt hafa breiða virkni í mörgum tegundum frumna (t.d. rauðkyrningum, stóráttfrumum, eítillfrumum) og boðum (t.d. frumuboðum (cytokines) og efnatogum (chemokines) sem taka þátt í bólgumyndun).

##### Vílanteróltrífenatát

Vílanteróltrífenatát er sértækur langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkur örvi (LABA). Lyfjafraðileg áhrif virkra efna sem eru beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar, þ.m.t. vílanteróltrífenatats, eru a.m.k. að hluta vegna örvunar adenýlatcýklasa innan frumna, ensímsins sem hvetur umbreytingu adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga-3', 5'-adenósíneinfosfat (hringlaga AMP). Aukin þéttni hringlaga AMP veldur slökun í sléttum vöðvum í berkjum og hindrar losun boðefna fyrir skyndilegt ofnæmi úr frumum, einkum mastfrumum.

Milliverkanir verða á milli sameinda barkstera og langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva. Þannig virkja sterarnir beta<sub>2</sub>-viðtaka genið, auka fjölda og næmi viðtaka og langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar undirbúa sykursteraviðtaka fyrir steraháða virkjun og auka yfirfærslu frumukjarna. Þessi samverkandi áhrif endurspeglast í aukinni bólgueyðandi virkni, sem sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* í fjölda bólgufrumna sem tengjast lífeðlismeinafræði bæði astma og langvinnrar lungnateppu. Í einkjarnafrumum í útæðablóði einstaklinga með langvinna lungnateppu sáust meiri bólgueyðandi áhrif með samsetningunni flúttikasónfúróat/vílanteról, samanborið við flúttikasónfúróat eingöngu við þéttni sem næst með klínískum skömmtum. Öflugri bólgueyðandi áhrif langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örvans í lyfinu voru svipuð og náðust með öðrum samsetningum innöndunarstera og langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva.

#### Verkun og öryggi

##### Astmi

Lagt var mat á öryggi og verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls, hjá fullorðnum og unglíngum með viðvarandi astma, í þremur III. stigs, slembuðum, mislöngum, tvíblindum rannsóknum (HZA106827, HZA106829 og HZA106837). Allir þátttakendur notuðu barkstera til innöndunar, með eða án langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva, í a.m.k. 12 vikur fyrir komu 1. Í HZA106837 hafði a.m.k. ein versnun komið upp hjá hverjum sjúklingi þannig að meðferð með barksterum til inntöku varð nauðsynleg á árinu fyrir komu 1. HZA106827 var 12 vikur að lengd og mat verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg [n=201] og FF 92 míkróg [n=205] samanborið við lyfleysu [n=203], öll gefin einu sinni á dag. HZA106829 var 24 vikur að lengd og mat verkun

flúttikasónfúróats/vílanteróls 184/22 míkróg [n=197] og FF 184 míkróg [n=194], bæði gefin einu sinni á dag, samanborið við FP 500 míkróg tvisvar á dag [n=195].

Í HZA106827/HZA106829 voru sameiginlegu aðalendapunkturarnir breyting frá upphafsgildi, við komu til læknis, á lægsta (fyrir berkjuvíkkandi lyf og fyrir skömmtun) FEV<sub>1</sub> í lok meðferðartímabils hjá öllum þátttakendum og vegið meðaltal FEV<sub>1</sub> 0-24 klst. eftir skammt, reiknað út hjá undirhópi þátttakenda við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafi á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja meðan á meðferð stóð var marktækur síðari endapunktur (powered secondary endpoint). Niðurstöður fyrir aðal- og aðra lykilendapunkta í þessum rannsóknum eru kynntar í töflu 1.

**Tafla 1 - Niðurstöður fyrir aðal- og lykilendapunkta HZA106827 og HZA106829**

Rannsókn nr.	HZA106829		HZA106827	
	Meðferðarskammtur af FF/VI*(míkróg)	FF/VI 184/22 einu sinni á dag samanborið við FF 184 einu sinni á dag	FF/VI 184/22 samanborið við FP 500 tvisvar á dag	FF/VI 92/22 einu sinni á dag samanborið við FF 92 einu sinni á dag
<b>Breyting á lággildi FEV<sub>1</sub> frá upphafi, LOCF (last observation carried forward)</b>				
Meðferðarmunur	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (108; 277)	p<0,001 (127; 294)	p=0,405 (-48; 120)	p<0,001 (87; 258)
<b>Vegið meðaltal (mean serial) FEV<sub>1</sub> á 0-24 klst. eftir skammt</b>				
Meðferðarmunur	136 ml	206 ml	116 m	302 ml
P-gildi (95% CI)	p=0,048 (1; 270)	p=0,003 (73; 339)	p=0,06 (-5; 236)	p<0,001 (178; 426)
<b>Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja</b>				
Meðferðarmunur	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (4,9; 18,4)	p=0,067 (-0,4; 13,1)	p<0,001 (4,3; 16,8)	p<0,001 (13,0; 25,6)
<b>Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án einkenna</b>				
Meðferðarmunur	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P-gildi (95% CI)	p=0,010 (2,0; 14,8)	p=0,137 (-1,6; 11,3)	p<0,001 (6,2; 18,1)	p<0,001 (12,0; 23,9)
<b>Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að morgni</b>				
Meðferðarmunur	33,5 l/mín.	32,9 l/mín.	14,6 l/mín.	33,3 l/mín.
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (22,3; 41,7)	p<0,001 (24,8; 41,1)	p<0,001 (7,9; 21,3)	p<0,001 (26,5; 40,0)
<b>Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að kvöldi</b>				
Meðferðarmunur	30,7 l/mín.	26,2 l/mín.	12,3 l/mín.	28,2 l/mín.
P-gildi (95% CI)	p<0,001 (22,5; 38,9)	p<0,001 (18,0; 34,3)	p<0,001 (5,8; 18,8)	p<0,001 (21,7; 34,8)

\*FF/VI = flúttikasónfúróat/vílanteról

Í HZA106837 var meðferðarlengd mismunandi (frá að lágmarki 24 vikum til að hámarki 76 vikur, með meirihluta sjúklinga sem fengu meðferð í a.m.k. 52 vikur). Í HZA106837 var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg [n=1009] eða FF 92 míkróg [n=1010], bæði gefin einu sinni á dag. Í HZA106837 var aðalendapunkturinn tími að fyrstu alvarlegu versnun astma. Alvarleg versnun astma var skilgreind sem versnun sem krafðist notkunar altækra barkstera í a.m.k. 3 daga eða innlögn á sjúkrahús eða heimsókn á bráðadeild vegna astma sem krafðist altækra barkstera. Aðlöguð meðalbreyting á lággildi FEV<sub>1</sub> frá upphafi var einnig metin sem annar endapunktur.

Í HZA106837 minnkaði hætta á alvarlegri versnun astma um 20% hjá sjúklingum sem fengu flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eitt sér (áhættuhlutfall 0,795, p=0,036, 95% CI (0,642, 0,985)). Tíðni alvarlegrar versnunar astma hjá sjúklingi á ári var 0,19 í FF 92 míkróg hópnum (u.þ.b. 1 á hverjum 5 árum) og 0,14 í hópnum sem fékk

flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg (u.þ.b. 1 á hverjum 7 árum). Hlutfall versnunartíðni fyrir flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg hópin samanborið við FF 92 míkróg var 0,755 (95% CI 0,603, 0,945). Þetta samsvarar 25% lækkun á tíðni alvarlegrar versunar astma hjá þátttakendum sem fengu meðferð með flúttikasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg, samanborið við FF 92 míkróg ( $p=0,014$ ). 24 klst. berkjuvíkkandi áhrif flúttikasónfúróats/vílanteróls héldust yfir 1 ár meðferðartímabil, án neinna vísbendinga um tap á verkun (engin svörunarminnkun). Flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg sýndi stöðugan bata á lággildi FEV<sub>1</sub> úr 83 ml í 95 ml í vikum 12, 36 og 52 og í endapunkti samanborið við FF 92 míkróg ( $p<0,001$  95% CI 52,126 ml í endapunkti). Fjörtíuogfjögur prósent sjúklinga í hópnum sem fékk flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg höfðu náð góðri stjórn (ACQ7  $\leq 0,75$ ) við lok meðferðar samanborið við 36% þátttakenda í hópnum sem fékk flúttikasónfúróat 92 míkróg ( $p<0,001$  95% CI 1,23, 1,82).

#### *Rannsóknir með samanburði við salmeteról/flúttikasónprópiónat-samsetningar*

Í 24 vikna rannsókn (HZA113091) hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma sem ekki hefur náðst stjórn á kom fram bati á lungnastarfsemi miðað við grunnildi bæði við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg sem gefið var einu sinni á dag að kvöldi og salmeteróls/FP 50/250 míkróg sem gefið var tvisvar á dag. Aðlöguð meðalaukning við meðferð frá upphafi á vegnu meðaltali 0-24 klst. FEV<sub>1</sub> um 341 ml (flúttikasónfúróat/vílanteról) og 377 ml (salmeteról/FP) sýndi almennan bata á lungnastarfsemi í 24 klst. fyrir báðar meðferðir. Aðlagður meðalmunur meðferðanna, -37 ml á milli hópanna, var ekki tölfræðilega marktækur ( $p=0,162$ ). Þátttakendur í flúttikasónfúróat/vílanterólhópnum náðu meðalbreytingu frá upphafsgildi fyrir lággildi FEV<sub>1</sub> um 281 ml og einstaklingar í salmeteról/FP-hópnum breytingu um 300 ml; (munur á aðlöguðu meðaltali, -19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) var ekki tölfræðilega marktækur ( $p=0,485$ )).

Slembuð, tvíblind 24 vikna rannsókn (201378) með samhliða hópum var gerð til að sýna fram á jafngildi (með -100 ml mörk fyrir lággildi FEV<sub>1</sub>) flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 einu sinni á dag og salmeteróls/FP 50/250 tvisvar á dag hjá fullorðnum og unglingum með astma sem góð stjórn hafði náðst á eftir 4 vikna opinni meðferð með salmeteról/FP 50/250 tvisvar á dag (N=1.504). Hjá þátttakendum sem fengu FF/VI einu sinni á dag samkvæmt slembivali var lungnastarfsemi áfram sambærileg og hjá þeim sem fengu salmeteról/FP tvisvar á dag samkvæmt slembivali [mismunur á lággildi FEV<sub>1</sub> var +19 ml (95% CI: -11; 49)].

Engar rannsóknir með samanburði við salmeteról/FP eða aðrar samsetningar barkstera til innöndunar/langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva hafa verið gerðar til að bera saman á viðeigandi hátt áhrif á versnun astma.

#### *Einlyfjameðferð með flúttikasónfúróati*

Í 24 vikna, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (FFA112059) var lagt mat á öryggi og verkun FF 92 míkróg einu sinni á dag [ $n=114$ ] og FP 250 míkróg tvisvar á dag [ $n=114$ ] samanborið við lyfleysu [ $n=115$ ] hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma. Allir þátttakendur þurftu að hafa verið á stöðugum skammti af barksterum til innöndunar í a.m.k. 4 vikur fyrir komu 1 (skimunarkomu). Notkun langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva var ekki heimil síðustu 4 vikurnar fyrir komu 1. Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildi á lægsta (fyrir berkjuvíkkandi lyf og fyrir skömmtun) FEV<sub>1</sub> við komu til læknis við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafsgildi á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja á 24 vikna meðferðartímabilinu var marktækur síðari endapunktur. Á 24 vikna tímáttinum hækkaði FF 92 lággildi FEV<sub>1</sub> um 146 ml (95% CI 36, 257 ml,  $p=0,009$ ) og FP um 145 ml (95% CI 33, 257 ml,  $p=0,011$ ) samanborið við lyfleysu. FF og FP hækkuðu bæði hlutfall 24 klst. tímabila án hjálparlyfja um annars vegar 14,8% (95% CI 6,9, 22,7,  $p<0,001$ ) og hins vegar 17,9% (95% CI 10,0, 25,7,  $p<0,001$ ), samanborið við lyfleysu.

#### *Rannsókn með áreiti ofnæmisvaka*

Berkjuverndandi áhrif flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg á snemmkomna og síðbúna astmasvörun við innönduðum ofnæmisvaka voru metin í fjórvega víxlrannsókn (HZA113126) með

endurteknum skömmtum, með samburði við lyfleysu hjá sjúklingum með vægan astma. Sjúklingum var slembiraðað til að fá flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg, FF 92 míkróg, vílanteról 22 míkróg eða lyfleysu einu sinni á dag, í 21 dag, fylgt eftir með áreiti með ofnæmisvaka 1 klst. eftir lokaskammtinn. Ofnæmisvakinn var rykmaurar, kattarhár, eða birkifrjó; valið var byggt á einstaklingsbundnum skimunum. Endurteknar mælingar á FEV<sub>1</sub> voru bornar saman við gildi fyrir áreiti með ofnæmisvaka, tekin eftir innöndun saltvatns (grunnildi). Almennt sáust mestu áhrif á snemmkomin astmaviðbrögð með flútíkasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eða vílanteról 22 míkróg ein sér. Bæði flútíkasónfúróat/vílanteról (92/22 míkróg) og FF 92 míkróg komu eiginlega alveg í veg fyrir síðbúnu astmasvörunina samanborið við vílanteról eitt sér. Flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg veitti marktækt meiri vernd gegn ofvirkni í berkjum af völdum ofnæmisvaka samanborið við einlyfjameðferðir með FF og vílanteróli samkvæmt mati á degi 22, við áreiti með metakólíni.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Relvar Ellipta við astma, hjá einum eða fleiri undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Heildaraðgengi flútíkasónfúróats og vílanteróls við gjöf með innöndun var að meðaltali 15,2% fyrir flútíkasónfúróat og 27,3% fyrir vílanteról. Aðgengi við inntöku bæði flútíkasónfúróats og vílanteróls var lítið, að meðaltali annars vegar 1,26% og hins vegar <2%. Vegna þessa litla aðgengis við inntöku er altæk útsetning fyrir flútíkasónfúróati og vílanteróli eftir innöndun aðallega vegna frásogs innandaða hluta skammtsins sem berst til lungna.

### Dreifing

Eftir gjöf í bláæð dreifast bæði flútíkasónfúróat og vílanteról verulega. Dreifingarrúmmál við jafnvægi er annars vegar 661 l og hins vegar 165 l.

Bæði flútíkasónfúróat og vílanteról hafa lítil tengsl við rauðar blóðfrumur. *In vitro* var próteinbinding í mannplasma að meðaltali >99,6% fyrir flútíkasónfúróat og 93,9% fyrir vílanteról. Umfang próteinbindingar í plasma *in vitro* var ekki skert hjá einstaklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Flútíkasónfúróat og vílanteról eru hvarfefni P-glykópróteina (P-gp), hins vegar er talið ólíklegt að gjöf flútíkasónfúróats/vílanteróls samhliða P-gp-hemlum breyti altækri útsetningu fyrir flútíkasónfúróati/vílanteróli þar sem báðar sameindir frásogast vel.

### Umbrot

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* er aðalumbrotaferlum bæði flútíkasónfúróats og vílanteróls hjá mönnum, miðlað af CYP3A4.

Flútíkasónfúróat er aðallega umbrotið með vatnsrofi S-flúorómetýlkarbótíóathópsins í umbrotsefni með verulega skerta barksteravirkni. Vílanteról er aðallega umbrotið með O-alkýlsviptingu í ýmis umbrotsefni með verulega skerta β<sub>1</sub>- og β<sub>2</sub>-örvandi virkni.

### Brotthvarf

Eftir inntöku hverfur flútíkasónfúróat aðallega á brott með umbrotum og eru umbrotsefnin skilin út nánast að fullu með hægðum en <1% af geislavirkum skammti hverfur brott í þvaginiu.

Eftir inntöku hverfur vílanteról aðallega á brott með umbrotum. Umbrotsefnin eru í kjölfarið skilin út í þvagi, u.þ.b. 70% og hægðum, u.þ.b. 30%, af geislavirka skammtinum, í rannsókn með geislamerkingu hjá mönnum, sem gerð var með inntöku. Helmingunartími brotthvarfs vílanteróls í plasma, eftir

innöndun á stökum skammti af flúttikasónfúróati/vílanteróli, var að meðaltali 2,5 klst. Virkur helmingunartími uppsöfnunar vílanteróls, ákvarðaður eftir gjöf með innöndun endurtekinnna 25 míkróg skammta af vílanteróli, er 16,0 klst. hjá einstaklingum með astma og 21,3 klst. hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu.

### Börn og unglingar

Ekki er mælt með neinum breytingum á skömmtum hjá unglingum (12 ára og eldri). Lyfjahlöf flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá sjúklingum yngri en 12 ára hafa ekki verið rannsökuð. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá börnum yngri en 12 ára.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir sjúklingar (> 65 ára)*

Áhrif aldurs á lyfjahlöf flúttikasónfúróats og vílanteróls voru ákvörðuð í III. stigs rannsóknum á langvinnri lungnateppu og astma. Engar vísbendingar voru um að aldur (12-84) hefði áhrif á lyfjahlöf flúttikasónfúróats og vílanteróls hjá einstaklingum með astma.

Ekki er mælt með neinum breytingum á skömmtum hjá einstaklingum með astma eða einstaklingum með langvinna lungnateppu.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Í klínískri lyfjarannsókn á flúttikasónfúróati/vílanteróli kom fram að alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) olli ekki marktækt meiri útsetningu fyrir flúttikasónfúróati eða vílanteróli eða greinilegri altækum áhrifum barkstera eða beta<sub>2</sub>-örva samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif blóðskilunar hafa ekki verið rannsökuð.

#### *Skert lifrarástarfsemi*

Eftir endurtekna skammta af flúttikasónfúróati/vílanteróli í 7 daga jókst altæk útsetning fyrir flúttikasónfúróati (allt að þrefalt samkvæmt mælingum á AUC<sub>(0-24)</sub>) hjá einstaklingum með skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh A, B eða C) samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þessi aukning á altækri útsetningu fyrir flúttikasónfúróati hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh B; flúttikasónfúróat/vílanteról 184/22 míkróg) tengdist að meðaltali 34% lækkun á kortisóli í sermi miðað við heilbrigða einstaklinga. Altæk útsetning fyrir flúttikasónfúróati, aðlöguð að skömmtum, var svipuð hjá einstaklingum með miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh B eða C).

Eftir endurtekna skammta af flúttikasónfúróati/vílanteróli í 7 daga var engin marktæk aukning á altækri útsetningu fyrir vílanteróli (C<sub>max</sub> og AUC) hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh A, B eða C).

Flúttikasónfúróat/vílanteról-samsetningin hafði engin áhrif af klínískri þýðingu á altæk beta-adrenvirk áhrif (hjartsláttartíðni eða kalíum í sermi) hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarástarfsemi (vílanteról, 22 míkróg) eða verulega skerðingu á lifrarástarfsemi (vílanteról, 12,5 míkróg) samanborið við heilbrigða einstaklinga.

#### *Aðrir sérstakir sjúklingahópar*

Áætluð gildi  $AUC_{(0-24)}$  fyrir flúttikasónfúróat hjá einstaklingum með astma frá Austur Asíu, Japan og Suðaustur Asíu (12-13% einstaklinga), voru að meðaltali 33% til 53% stærri en hjá öðrum kynþáttum. Engar vísbendingar voru hins vegar um að aukin útsetning hjá þessum hópum tengdist meiri áhrifum á sólarhringsútskilnað kortisóls í þvagi. Áætlað er að  $C_{max}$  fyrir vílanteról sé að meðaltali 220 til 287% hærra og  $AUC_{(0-24)}$  svipað hjá einstaklingum af asískum uppruna og einstaklingum af öðrum kynþáttum. Engar vísbendingar voru hins vegar um að hærra  $C_{max}$  fyrir vílanteról hefði klínískt marktæk áhrif á hjartsláttartíðni.

#### *Kyn, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull*

Engar vísbendingar voru um að kyn, þyngd eða líkamsþyngdarstuðull hefðu áhrif á lyfjahvörf flúttikasónfúróats, samkvæmt lyfjahvarfahópgreiningu á niðurstöðum úr III. stigs rannsókn hjá 1.213 einstaklingum með astma (712 konum).

Engar vísbendingar voru um að kyn, þyngd eða líkamsþyngdarstuðull hefði áhrif á lyfjahvörf vílanteróls samkvæmt hópgreiningu á lyfjahvörfum hjá 856 einstaklingum með astma (500 konum).

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við kyn, þyngd eða líkamsþyngdarstuðul.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lyfjafræðileg áhrif og eiturverkanir sem komu fram við notkun flúttikasónfúróats eða vílanteróls í forklínískum rannsóknum voru dæmigerð fyrir annaðhvort sykurstera eða beta<sub>2</sub>-örva. Gjöf flúttikasónfúróats ásamt vílanteróli olli ekki neinum marktækum nýjum eiturverkunum.

#### Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

##### *Flúttikasónfúróat*

Flúttikasónfúróat hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni í hefðbundnu safni rannsókna og hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í ævilöngum innöndunarrannsóknum hjá rottum eða músum við útsetningu sem var svipuð og við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

##### *Vílanteróltrífenatat*

Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni höfðu vílanteról (sem alfa-fenýlcinnamat) og trífenýlédiksýra ekki eiturverkanir á erfðaeefni, sem bendir til að ekki sé hættá á eiturverkunum á erfðaeefni af völdum vílanteróls (sem trífenatats) hjá mönnum.

Í samræmi við niðurstöður fyrir aðra beta<sub>2</sub>-örva í ævilöngum innöndunarrannsóknum hafði vílanteróltrífenatat áhrif á frumuskiptingu í æxlunarfærum kvenrotta og kvenmúsa og í heiladingli hjá rottum. Engin aukning var í tíðni æxla hjá rottum við útsetningu sem var 2-föld og músum við útsetningu sem var 30-föld útsetning við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

#### Eiturverkanir á æxlun

##### *Flúttikasónfúróat*

Áhrif sem komu fram við gjöf flúttikasónfúróats ásamt vílanteróli með innöndun hjá rottum voru svipuð og komu fram við notkun flúttikasónfúróats eins sér. Flúttikasónfúróat hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum eða kaninum en seinkaði þroska hjá rottum og olli fósturlátum hjá kaninum, í skömmtum sem höfðu eiturverkanir á móður. Engin áhrif á þroska komu fram hjá rottum við útsetningu sem var u.þ.b. 3 sinnum meiri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

##### *Vílanteróltrífenatat*

Vílanteróltrífenatát hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum. Í innöndunarrannsóknum hjá kanínum olli vílanteróltrífenatát svipuðum áhrifum og koma fram við notkun annarra beta<sub>2</sub> örva (klofinn gómur, opin augnlok, samvöxtur í axnir hlutar bringubeinsbols og bognum útlimum/vansnúningi). Við gjöf undir húð komu engin áhrif fram við útsetningu sem var 84 sinnum meiri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum miðað við AUC.

Hvorki flútikasónfúróat né vílanteróltrífenatát höfðu aukaverkanir á frjósemi eða þroska fyrir eða eftir fæðingu hjá rottum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Laktósaeinhýdrat  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

Geymsluþol eftir að bakkinn með innöndunartækinu hefur verið opnaður: 6 vikur.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C. Ef lyfið er geymt í kæli skal það fá að ná stofuhita a.m.k. klukkustund fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Skráið daginn sem farga skal lyfinu, í rýmið sem til þess er ætlað á miðanum á tækinum. Dagsetningin skal skráð um leið og innöndunartækið er tekið úr bakkanum.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Innöndunartækið samanstendur af ljósgráum meginhluta, gulu loki yfir munnstykkið og skammtateljara og því er pakkað inn í lagskiptan álbakka sem inniheldur kísilgel þurrkþoka. Bakkinn er innsiglaður með filmu sem fletta má af.

Innöndunartækið er samsett úr nokkrum hlutum úr pólýprópýleni, HDPE, pólýoxýmetyleni, pólýbútýlenterepalati, acrylónítrílbútadíenstýreni, pólýkarbónati og ryðfríu stáli.

Innöndunartækið inniheldur tvo lagskipta álstrimla með 14 eða 30 skömmtum.

Pakkningar með 14 eða 30 skammta innöndunartækjum. Fjölpakkning með 3 x 30 skammta innöndunartækjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**



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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. nóvember 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Glaxo Operations UK Ltd (undir heitinu GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Bretland.

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA (AÐEINS PAKKNINGAR MEÐ STÖKUM EININGUM & FJÖLPAKKNINGAR)**

**92/22 míkróg**

**1. HEITI LYFS**

Relvar Ellipta 92 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtur gefur 92 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli (sem trifenatat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innöndunarduft, afmældir skammtar.

14 skammtar

30 skammtar

3 x 30 skammtar

1 innöndunartæki með 14 skömmtum

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

Fjölpakkning: 90 skammtar (3 pakkningar með 30)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist  
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

relvar ellipta 92:22

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA (AÐEINS PAKKNINGAR MEÐ STÖKUM EININGUM & FJÖLPAKKNINGAR)**

**184/22 míkróg**

**1. HEITI LYFS**

Relvar Ellipta 184 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtur gefur 184 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli (sem trifenat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innöndunarduft, afmældir skammtar.

14 skammtar

30 skammtar

3 x 30 skammtar

1 innöndunartæki með 14 skömmtum

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

Fjölþakning: 90 skammtar (3 þakningar með 30)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist  
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

relvar ellipta 184:22

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MILLIASKJA (ÁN "BLUE BOX" - AÐEINS FJÖLPAKKNINGAR)**

**92/22 míkróg**

**1. HEITI LYFS**

Relvar Ellipta 92 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtur gefur 92 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli (sem trifenatat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 skammtar

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

Hluti af fjölpakkingu, ekki til sölu einn sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/886/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

relvar ellipta 92:22

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MILLIASKJA (ÁN "BLUE BOX" - AÐEINS FJÖLPAKKNINGAR)**

**184/22 míkróg**

**1. HEITI LYFS**

Relvar Ellipta 184 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtur gefur 184 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli (sem trífenatat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa og magnesíumsterat.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 skammtar

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

Hluti af fjölpakkingu, ekki til sölu einn sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/886/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

relvar ellipta 184/22 míkrog

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**MÍÐI Á BAKKA**

92/22 míkróg

**1. HEITI LYFS**

Relvar Ellipta 92 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flúttikasónfúróat/vílanteról

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

GSK logo

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Ekki opna fyrr en þú ert tilbúin/n til að anda inn.

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

14 skammtar

30 skammtar

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**MÍÐI Á BAKKA**

184/22 míkróg

**1. HEITI LYFS**

Relvar Ellipta 184 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

GSK logo

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Ekki opna fyrr en þú ert tilbúin/n til að anda inn.

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

14 skammtar

30 skammtar

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á TÆKI**

**92/22 míkróg**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Relvar Ellipta 92 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flúttikasónfúróat/vílanteról

Til innöndunar

**2. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur

Fargist:

**3. LOTUNÚMER**

Lot

**4. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

14 skammtar

30 skammtar



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á TÆKI**

**184/22 míkróg**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Relvar Ellipta 184 míkróg/22 míkróg innöndunarduft

flúttikasónfúróat/vílanteról

Til innöndunar

**2. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur

Fargist:

**3. LOTUNÚMER**

Lot

**4. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

14 skammtar

30 skammtar

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Relvar Ellipta 92 míkróg/22 míkróg, innöndunarduft, afmældir skammtar Relvar Ellipta 184 míkróg/22 míkróg, innöndunarduft, afmældir skammtar

Flúttikasónfúróat/vílanteról

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Relvar Ellipta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Relvar Ellipta
3. Hvernig nota á Relvar Ellipta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Relvar Ellipta
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar  
Leiðbeiningar, skref-fyrir-skref

#### 1. Upplýsingar um Relvar Ellipta og við hverju það er notað

Relvar Ellipta inniheldur tvö virk efni: flúttikasónfúróat og vílanteról. Tveir mismunandi styrkleikar fást af Relvar Ellipta: flúttikasónfúróat 92 míkróg/vílanteról 22 míkróg og flúttikasónfúróat 184 míkróg/vílanteról 22 míkróg.

92/22 míkróg styrkleikinn er notaður til meðferðar við **langvinnri lungnateppu** hjá fullorðnum og **astma** hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri.

184/22 míkróg styrkleikinn er notaður til meðferðar við **astma** hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri.

184/22 míkróg styrkleikinn er ekki samþykktur til meðferðar á langvinnri lungnateppu.

**Nota skal Relvar Ellipta daglega, en ekki einungis þegar þú færð öndunarerfiðleika eða önnur einkenni langvinnrar lungnateppu og astma. Ekki skal nota það við skyndilegri mæði eða blísturshljóðum við öndun.** Ef slíkt gerist þarftu að nota skjótvirkt innöndunarlyf (svo sem salbútamól). Hafðu samband við lækinn ef þú ert ekki með skjótvirkt innöndunarlyf.

Flúttikasónfúróat tilheyrir flokki lyfja sem kallast barksterar, oft kallaðir einfaldlega sterar. Barksterar draga úr bólgu. Þeir minnka þrota og ertingu í fíngerðum loftrásum í lungum og minnka þannig öndunarvandamál smám saman. Barksterar hjálpa til við að koma í veg fyrir astmaköst og versnun langvinnrar lungnateppu.

Vílanteról tilheyrir flokki lyfja sem kallast langverkandi berkjuvíkkandi lyf. Það slakar á vöðvum í fíngerðum loftrásum í lungum. Þetta hjálpar til við að opna loftrásir og auðvelda lofti að komast inn og út úr lungnum. Við reglulega notkun stuðlar þetta að því að halda fíngerðu loftrásunum opnum.

Þegar þú tekur þessi tvö virku efni saman reglulega, hjálpa þau til við að ná stjórn á öndunarvandamálanum meira en annað lyfið eitt og sér.

**Astmi** er alvarlegur langvinnur sjúkdómur sem kemur fram þegar vöðvarnir umhverfis fíngerðar loftrásir þrengjast (*berkjuprenging*) og verða þrútnir eða ertir (*bólga*). Einkenni koma og fara og eru m.a. mæði, blísturshljóð við öndun, þynsli fyrir brjósti og hósti. Sýnt hefur verið fram á að Relvar Ellipta minnkar líkur á að einkenni astma blossi upp.

**Langvinn lungnateppa** er alvarlegur langvinnur lungnasjúkdómur þar sem loftvegir þrútna og þykkna. Einkenni eru m.a. mæði, hósti, óþægindi fyrir brjósti og að hósta upp slími. Sýnt hefur verið fram á að Relvar Ellipta minnkar líkur á að einkenni langvinnrar lungnateppu blossi upp.

## 2. Áður en byrjað er að nota Relvar Ellipta

### Ekki má nota Relvar Ellipta

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir flútíkasónfúróati, vílanteróli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú heldur að framangreind atriði eigi við um þig skaltu **ekki nota Relvar Ellipta** fyrr en þú hefur ráðfært þig við lækinn.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Relvar Ellipta er notað:

- ef um er að ræða **lifrarsjúkdóm**, þar sem meiri líkur geta verið á aukaverkunum. Ef þú ert með miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm mun lækinn takmarka skammtinn við lægri styrkleikann af Relvar Ellipta (92/22 míkrogrömm einu sinni á dag).
- ef um er að ræða **hjartavandamál** eða **háan blóðþrýsting**.
- ef um er að ræða berkla í lungum eða einhverjar aðrar langvarandi eða ómeðhöndlaðar sýkingar.
- ef um er að ræða sögu um sykursýki.
- ef um er að ræða **vandamál í skjaldkirtli**.
- ef um er að ræða **lítið kalíum í blóði**.
- ef þú færð þokusýn eða aðrar sjóntruflanir.

**Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú notar lyfið ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

### Skyndilegir öndunarerfiðleikar

Ef öndunin eða blísturshljóðin versna strax eftir notkun Relvar Ellipta skaltu **hætta notkun þess og leita strax til læknis**.

### Sýkingar í lungum

Ef þú notar þetta lyf við langvinnri lungnateppu getur verið meiri hætt á að þú fái sýkingu í lungum (lungnabólgu). Sjá upplýsingar í kafla 4 varðandi einkenni sem fylgjast skal með meðan lyfið er notað. Láttu lækinn vita eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

### Börn og unglíngar

Ekki gefa lyfið börnum yngri en 12 ára til meðferðar við astma, eða börnum og unglíngum á hvaða aldri sem er til meðferðar við langvinnri lungnateppu.

### Notkun annarra lyfja samhliða Relvar Ellipta

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert ekki viss um hvað lyfin innihalda.

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig þetta lyf virkar eða aukið líkur á aukaverkunum. Þau eru m.a.:

- beta-blokkar, svo sem metóprólól, notað við **háum blóðþrýstingi** eða **hjartasjúkdómi**.
- ketókónazól gegn **sveppasýkingum**.
- rítónavír eða cobicistat gegn **HIV-sýkingum**.
- langverkandi beta<sub>2</sub>-örvar, svo sem salmeteról

**Láttu lækinn eða lyfjafræðing** vita ef þú notar eitthvert þessara lyfja. Læknirinn getur óskað eftir því að fylgjast náið með þér ef þú notar einhver lyfjanna þar sem þau geta aukið aukaverkanir Relvar Ellipta.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ekki nota lyfið ef þú ert þunguð nema læknirinn segir þér að þú megir það.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni lyfsins geti borist í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú notar Relvar Ellipta. Ekki nota lyfið ef þú ert með barn á brjósti nema læknirinn segir þér að þú megir það.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu **ráðfæra þig við lækni** áður en þú notar Relvar Ellipta.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **Relvar Ellipta inniheldur laktósa**

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sykrum eða mjólkurpróteini skaltu hafa samband við lækinn áður en lyfið er notað.

## **3. Hvernig nota á Relvar Ellipta**

### **Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um.**

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.

### **Hve mikið skal nota**

#### **Astmi**

**Ráðlagður skammtur** til meðferðar við astma er ein innöndun (92 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli) einu sinni á dag, á sama tíma dag hvern.

Ef um er að ræða alvarlegan astma getur læknirinn ákveðið að þú notir eina innöndun af hærri styrkleikanum (184 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli). Þessi skammtur er einnig notaður einu sinni á dag, á sama tíma dag hvern.

#### **Langvinn lungnateppa**

**Ráðlagður skammtur** við langvinnri lungnateppu er ein innöndun (92 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli) einu sinni á dag á sama tíma dag hvern.

Hæri styrkleikinn af Relvar Ellipta (184 míkróg af flútíkasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli) hentar ekki til meðferðar við langvinnri lungnateppu.

Relvar Ellipta er notað til innöndunar.

### **Notið Relvar Ellipta á sama tíma daglega, þar sem lyfið virkar í 24 klukkustundir**

Það er mjög mikilvægt að nota lyfið á hverjum degi eins og læknirinn hefur sagt til um. Þetta stuðlar að því að þú sért einkennalaus allan daginn og nóttina.

**Relvar Ellipta skal ekki nota við bráðri mæði eða blísturshljóðum við öndun.** Ef þú færð slíkt kast verður þú að nota skjótvirkt innöndunarlyf (svo sem salbútamól).

Ef þér finnst þú oftast en venjulega mæðast eða fá blísturshljóð, eða ef þú notar skjótvirka innöndunarlyfið meira en venjulega skaltu leita til læknisins.

### **Hvernig nota á Relvar Ellipta**

Sjá nákvæmar leiðbeiningar, skref-fyrir-skref, aftan við kafla 6 í þessum fylgiseðli.

Þú þarft ekki að undirbúa Relvar Ellipta á neinn sérstakan hátt, ekki einu sinni þegar þú notar það í fyrsta sinn.

### **Ef einkenni batna ekki**

Ef einkennin (mæði, blísturshljóð við öndun, hósti) batna ekki eða versna, eða ef þú ert að nota skjótvirka innöndunarlyfið oftast:

**hafðu samband við lækninn eins fljótt og hægt er.**

### **Ef notað er meira af Relvar Ellipta en mælt er fyrir um**

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú notar óvart meira af Relvar Ellipta en læknirinn hefur mælt fyrir um. Þú gætir fundið fyrir hraðari hjartslætti en venjulega, skjálfta eða höfuðverk.

**Ef notað er meira en mælt er fyrir um í langan tíma er mjög mikilvægt að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi. Það er vegna þess að stórir skammtar af Relvar Ellipta geta minnkað magn sterahormóna sem eru framleidd náttúrulega í líkamanum.**

### **Ef gleymist að nota Relvar Ellipta**

**Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.** Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef blísturshljóð koma fram við öndun eða mæði eða einhver önnur einkenni astmakasts **skal nota skjótvirkt innöndunarlyf** (t.d. salbútamól) og leita ráða hjá lækni.

### **Ekki hætta að nota Relvar Ellipta án þess að fá ráðleggingar**

Notið lyfið eins lengi og læknirinn mælir með því. Það er aðeins virkt svo lengi sem þú notar það. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum læknis, jafnvel þó þér líði betur.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Ofnæmisviðbrögð**

Relvar Ellipta veldur mjög sjaldan ofnæmisviðbrögðum (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

Ef þú færð eitthvert eftirtalinna einkenna eftir notkun Relvar Ellipta **skaltu hætta að nota lyfið og láta lækninn strax vita.**

- húðútbrot (*ofsakláða*) eða roða
- þrota, stundum í andliti eða munni (*ofnæmisbjúg*)
- mikil blísturshljóð við öndun, hósta eða öndunarerfiðleika
- skyndilegt máttleysi eða aðsvif (sem getur leitt til losts eða meðvitundarleysis)

## Skyndilegir öndunarerfiðleikar

Skyndilegir öndunarerfiðleikar eftir notkun Relvar Ellipta koma fyrir í mjög sjaldgæfum tilvikum. Ef öndunin eða blísturshljóðin versna strax eftir að þú notar lyfið, þá skal þegar í stað **hætta notkun þess og leita eftir lækniástoð**.

**Lungnabólga (sýking í lungum)** (algeng aukaverkun, getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

**Láttu lækinn vita** ef þú færð eitthvað af eftirtöldum einkennum á meðan þú notar Relvar Ellipta – þetta geta verið einkenni lungnasýkingar:

- hiti eða kuldahrollur
- aukinn uppgangur slíms, breytingar á lit slíms
- aukinn hósti eða auknir öndunarerfiðleikar

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

## Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **meira en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- kvef

## Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- aumir, upphleyptir flekkir í munni eða hálsi af völdum sveppasýkingar (*hvítsveppasýkingar*). Að skola munninn með vatni strax eftir notkun Relvar Ellipta getur komið í veg fyrir þessa aukaverkun
- bólga í lungum (*berkjubólga*)
- sýking í skútum í nefi eða hálsi
- flensa
- verkur og erting aftarlega í munni og hálsi
- skútabólga
- kláði eða stíflur í nefi, nefrennsli
- hósti
- raddtruflanir
- veiking beina, sem veldur brotum
- magaverkur
- bakverkur
- hár hiti
- liðverkir
- vöðvakrampar

## Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- óreglulegur hjartsláttur
- þokusýn

## Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000** einstaklingum:

- hraðari hjartsláttur (*hraðsláttur*)
- hjartsláttarónot
- skjálfti
- kvíði

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Relvar Ellipta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið lyfið í innsiglaða bakkanum til varnar gegn raka og takið ekki úr fyrr en rétt fyrir notkun. Nota má lyfið í allt að 6 vikur eftir að bakkinn er opnaður. Skráið daginn sem farga skal lyfinu, í rýmið sem til þess er ætlað á miðanum á tækinu. Dagsetningin skal skráð um leið og innöndunartækið er tekið úr bakkanum.

Ef lyfið er geymt í kæli **skal leyfa því að ná stofuhita í a.m.k. klukkustund** fyrir notkun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Relvar Ellipta inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru flúttikasónfúróat og vílanteról.
- Fyrir 92/22 míkróg skammtinn: hver stök innöndun gefur skammt (skammt sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 92 míkróg af flúttikasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli (sem trífenatat).
- Fyrir 184/22 míkróg skammtinn: hver stök innöndun gefur skammt (skammt sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 184 míkróg af flúttikasónfúróati og 22 míkróg af vílanteróli (sem trífenatat).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2) og magnesíumsterat.

### Lýsing á útliti Relvar Ellipta og pakkningastærðir

Ellipta tækið sjálft er ljósgrátt innöndunartæki með gulu loki á munnstykkinu og skammtateljara. Því er pakkað í bakka úr lagskiptri þynnu með loki úr þynnu sem fletta má af. Bakkinn inniheldur poka með þurrkefni til að minnka raka í pakkningunni. Þegar lokið hefur verið tekið af bakkanum skal henda þurrkefninu - það má hvorki borða né anda því inn. Ekki þarf að geyma tækið í bakkanum úr lagskiptu þynnunni þegar búið er að opna hann.

Innöndunartækið inniheldur tvo strimla úr lagskiptri álþynnu með 14 eða 30 skömmtum. Fjölpakkning inniheldur 3 x 30 skammta innöndunartæki.

### Markaðsleyfishafi:

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

### Framleiðandi:

Glaxo Operations UK Limited (undir heitinu Glaxo Wellcome Operations),



Priory Street,  
Ware,  
Hertfordshire, SG12 0DJ  
Bretland

Glaxo Operations UK Limited (undir heitinu GlaxoWellcome Operations),  
Harmire Road,  
Barnard Castle,  
County Durham DL12 8DT,  
Bretland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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**

ГлаксoСмитКлайн 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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

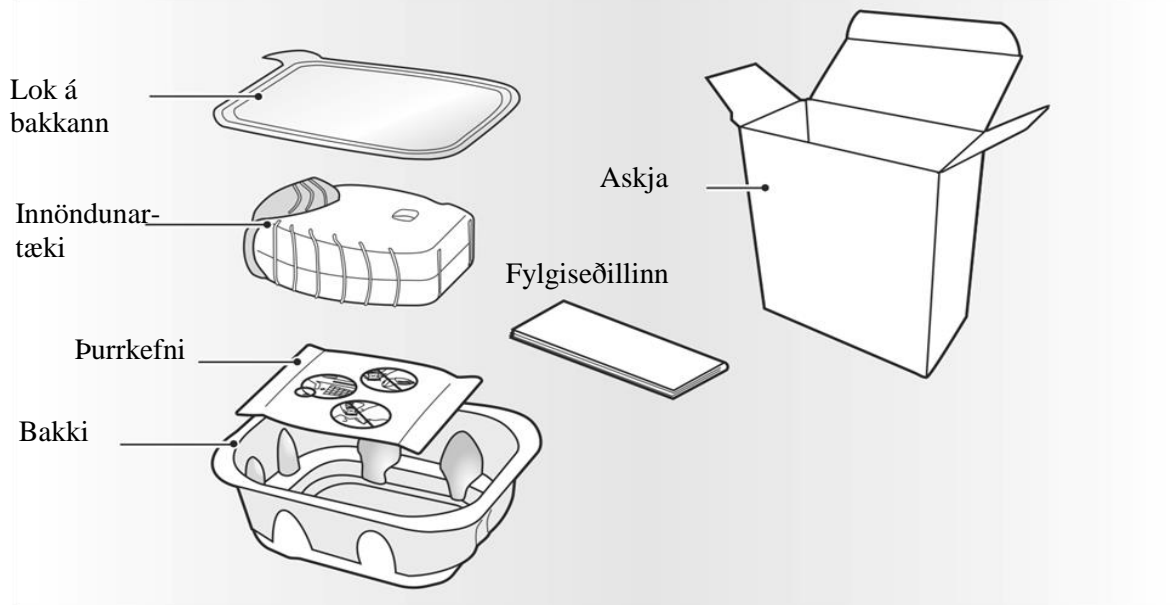
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Leiðbeiningar, skref-fyrir-skref

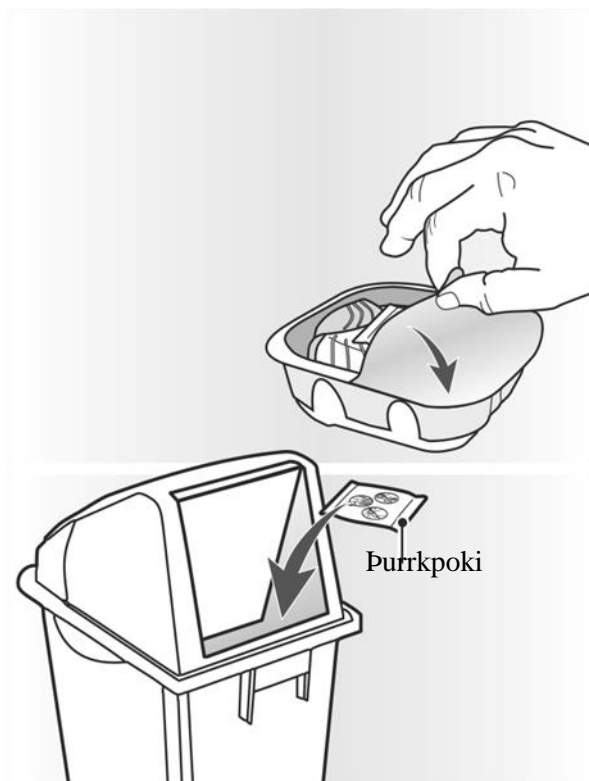
### Hvað er Ellipta innöndunartæki?

Þegar Ellipta innöndunartæki er notað í fyrsta skipti þarf ekki að athuga hvort það virki rétt og það þarf ekki að undirbúa það til notkunar á neinn sérstakan hátt. Aðeins skal fylgja þessum leiðbeiningum, skref-fyrir-skref.

### Askjan með Relvar Ellipta innöndunartækinu inniheldur



Innöndunartækinu er pakkað í bakka. **Ekki opna bakkann fyrr en þú ert tilbúin/n að nota nýtt innöndunartæki.** Rífdú lokið af til að opna bakkann þegar þú ætlar að nota innöndunarlyfið. Bakkinn inniheldur poka af **þurrkefni** til að minnka raka. Hentu þurrkpokanum - það má **hvorki** opna hann, borða **né** anda honum inn.



Þegar innöndunartækið er tekið út úr bakkanum er það lokað. **Ekki opna innöndunartækið fyrr en þú ert tilbúin/n til að anda lyfinu inn.** Þegar bakkinn hefur verið opnaður skaltu skrá „Fargist“ dagsetninguna á miðann á tækinu, í rýmið sem til þess er ætlað. „Fargist“ dagsetningin er 6 vikum eftir að þú opnar bakkann. Eftir það skal lyfið ekki lengur notað. Farga má bakkanum eftir að hann hefur verið opnaður.

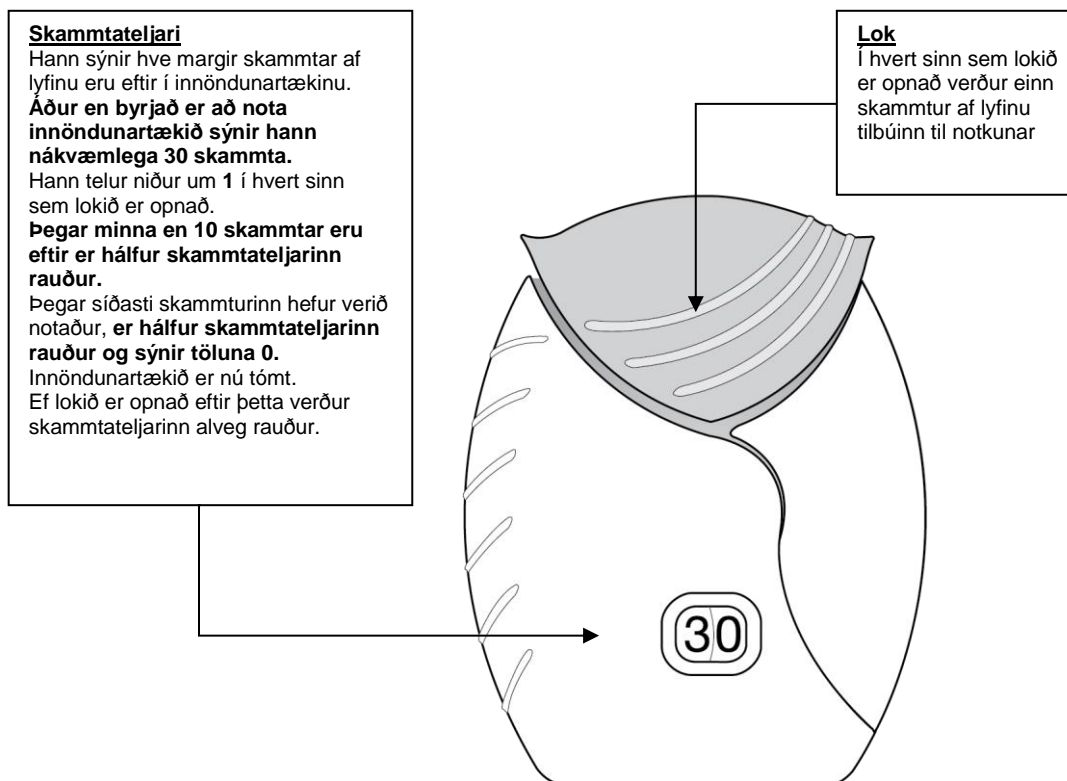
Leiðbeiningarnar, skref fyrir skref, fyrir 30 skammta Ellipta innöndunartæki (30 daga birgðir) hér á eftir, eiga einnig við fyrir 14 skammta Ellipta innöndunartæki (14 daga birgðir).

## 1. Þetta skal lesa áður en byrjað er

### Ef þú opnar og lokar lokinu án þess að anda lyfinu inn tapast skammturinn.

Skammturinn sem tapast er tryggilega geymdur í innöndunartækinu, en verður ekki lengur aðgengilegur.

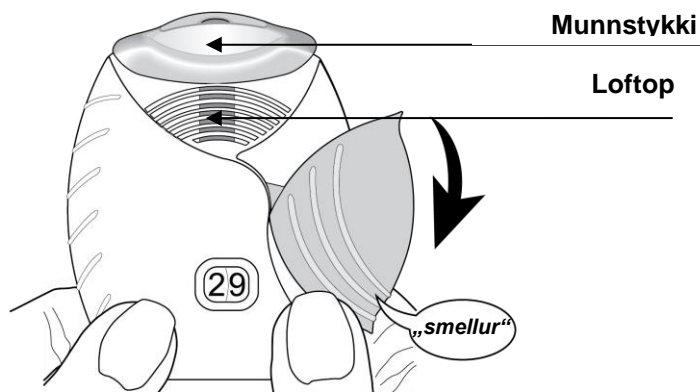
Það er ekki mögulegt að taka viðbótarmagn af lyfinu eða tvöfaldan skammt í einni innöndun fyrir slysn.



## 2. Skammtur undirbúinn

**Ekki opna lokið fyrr en þú ert tilbúin/n að taka skammtinn. Ekki hrista innöndunartækið.**

- **Renndu lokinu niður þar til heyrst „smellur“.**



Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Skammtateljariinn telur niður um **1** því til staðfestingar.

- Ef skammtateljariinn telur ekki niður þegar þú heyrir „smell“ gefur innöndunartækið ekki skammt. Skilaðu því aftur í apótekið og fáðu ráðleggingar.

### 3. Andaðu lyfinu að þér

- Haltu innöndunartækinu frá þér og andaðu frá þér eins vel og þú getur án óþæginda. Ekki anda frá þér í gegnum innöndunartækið.
- Settu munnstykkið á milli varanna og lokaðu munninum þétt umhverfis það. Ekki teppa loftopin með fingrunum.



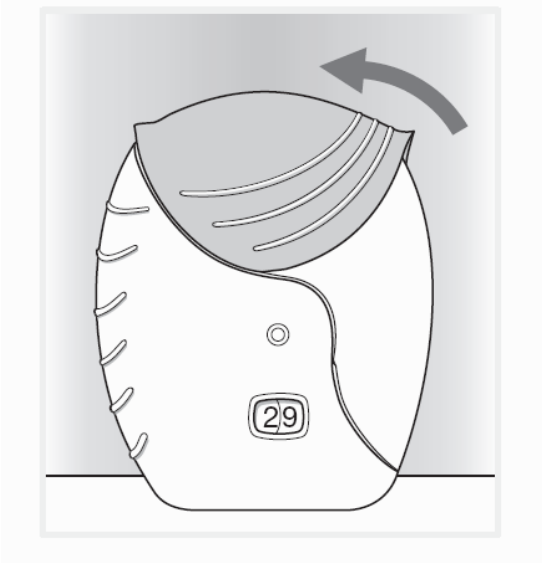
- Andaðu einu sinni rólega, jafnt og djúpt að þér. Haltu niðri í þér andanum eins lengi og þú getur (a.m.k. 3-4 sekúndur).
- Taktu innöndunartækið frá munninum.
- Andaðu hægt og rólega frá þér.

Ekki er víst að þú finnr fyrir bragði eða áferð lyfsins, jafnvel þótt þú notir innöndunartækið á réttan hátt.

Notaðu **purra bréfpurrku** ef þú vilt hreinsa munnstykkið, **áður** en þú lokar því.

### 4. Lokaðu innöndunartækinu og skolaðu munninn

- **Renndu lokinu upp eins langt og það kemst til að hylja munnstykkið.**



- **Skolaðu munninn með vatni eftir notkun innöndunartækisins, ekki kyngja.** Þetta minnkar líkur á að fram komi aukaverkanir eins og særindi í munni eða hálsi.