

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 92 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhaloitava annos (suokappaleesta vapautuva annos) sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina). Vastaava esipakattu annos on 100 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 25 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi inhaloitu annos sisältää noin 25 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu
(Inhalaatiojauhe)

Valkoinen jauhe vaaleanharmaassa inhalaattorissa, jossa on keltainen suokappaleen suojus ja annoslaskuri.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Relvar Ellipta on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla beeta₂-agonisteilla.
- potilaat, joiden oireet ovat jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista beeta₂-agonistia.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Relvar Ellipta on tarkoitettu sellaisten keuhkohtaumatautia sairastavien aikuisten oireenmukaiseen hoitoon, joiden FEV₁ on < 70 % viitearvosta (bronkodilataatiokokeen jälkeen) ja joilla on aikaisempia pahenemisvaiheita säännöllisestä bronkodilataattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Astma

Astmapotilaille tulee antaa Relvar Elliptaa, jonka flutikasonifuroaattivahvuus (FF) vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Lääkäreiden on hyvä tietää, että astmapotilaiden hoidossa 100 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia (FF) kerran vuorokaudessa vastaa noin 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia

(FP) kahdesti vuorokaudessa, ja 200 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia (FF) kerran vuorokaudessa vastaa noin 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia (FP) kahdesti vuorokaudessa.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Relvar Elliptan aloitusannosta yksi inhalaatio 92/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa suositellaan aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille, jotka tarvitsevat pientä tai keskisuurta inhaloitavaa kortikosteroidiannosta yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta₂-agonistiin. Ellei astman oireita saada riittävän hyvin hallintaan Relvar Ellipta -annoksella 92/22 mikrogrammaa, annoksen nostaminen tasolle 184/22 mikrogrammaa saattaa parantaa oireiden hallintaa.

Potilaiden tulee käydä säännöllisesti lääkärin arvioinnissa, jotta heidän flutikasonifuroaatti- ja vilanteroliannoksensa vahvuus pysyy optimaalisena eikä annosta muuteta neuvottelematta lääkärin kanssa. Potilaille tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan.

Relvar Elliptan annosta 184/22 mikrogrammaa suositellaan aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille, jotka tarvitsevat suurempaa inhaloitavaa kortikosteroidiannosta yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta₂-agonistiin.

Potilaat huomaavat keuhkojen toiminnan paranemista yleensä jo 15 minuutin kuluessa Relvar Ellipta -inhalaatiosta. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Relvar Elliptan säännöllinen päivittäinen käyttö on tarpeellista, jotta astman oireet pysyvät hallinnassa, ja käyttöä on jatkettava silloinkin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Nopeaan oireiden lievitykseen on käytettävä inhaloitavaa lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia, jos oireita ilmaantuu annosten välillä.

Alle 12-vuotiaat lapset:

Relvar Elliptan turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten astman hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Keuhkohtaumatauti

Yli 18-vuotiaat aikuiset:

Yksi inhalaatio Relvar Ellipta 92/22 mikrogrammaa -valmistetta kerran vuorokaudessa.

Relvar Ellipta -valmistetta 184 mikrog/22 mikrogrammaa ei ole tarkoitettu keuhkohtaumatautipotilaille. Annoksella 184/22 mikrogrammaa ei saavuteta lisähyötyä 92/22 mikrogramman annokseen verrattuna, ja se saattaa lisätä keuhkokuumeen ja kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaat huomaavat keuhkojen toiminnan paranemista yleensä jo 16–17 minuutin kuluessa Relvar Ellipta -inhalaatiosta.

Pediatriset potilaat

Relvar Elliptaa ei ole asianmukaista käyttää pediatristen potilaiden keuhkohtaumataudin hoidossa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Annostusta ei tarvitse muuttaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tutkimuksissa havaittiin systeemisen flutikasonifuroaattialtistuksen (sekä C_{max} - että AUC-arvon) suurenemista (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Relvar Elliptaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, sillä he saattavat olla alttiimpia kortikosteroidien systeemisille haittavaikutuksille. Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden enimmäisannos on 92/22 mikrogrammaa (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Relvar Ellipta on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Relvar Ellipta otetaan samaan aikaan päivästä joka päivä.
Lääkäri päättää siitä, otetaanko annos illalla vai aamulla.

Jos annos unohtuu, seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Jos inhalaattoria säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Laitteen toimintaa ei tarvitse tarkistaa eikä sitä tarvitse saattaa käyttökuntoon millään erityisellä tavalla ennen ensimmäistä käyttökertaa. Vaiheittaisia käyttöohjeita on noudatettava.

Ellipta-laite on pakkauksessa, jonka sisällä on kuivatusainetta sisältävä pussi. Kuivatusainepussi on hävitettävä. Sitä ei saa avata, niellä, eikä sen sisältöä saa joutua hengitysteihin.

Potilasta tulee neuvoa, että pakkausta ei saa avata, ennen kuin potilas on valmis inhaloimaan annoksen.

Laite on suljettuna, kun se otetaan pois pakkauksesta. ”Käytettävä ennen -päiväys” tulisi kirjoittaa sille varattuun tilaan laitteen etiketissä. ”Käytettävä ennen -päiväys” on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää. Pakkaus voidaan hävittää avaamisen jälkeen.

Potilaiden on huuhdeltava suu vedellä inhalaation jälkeen. Vettä ei saa niellä.

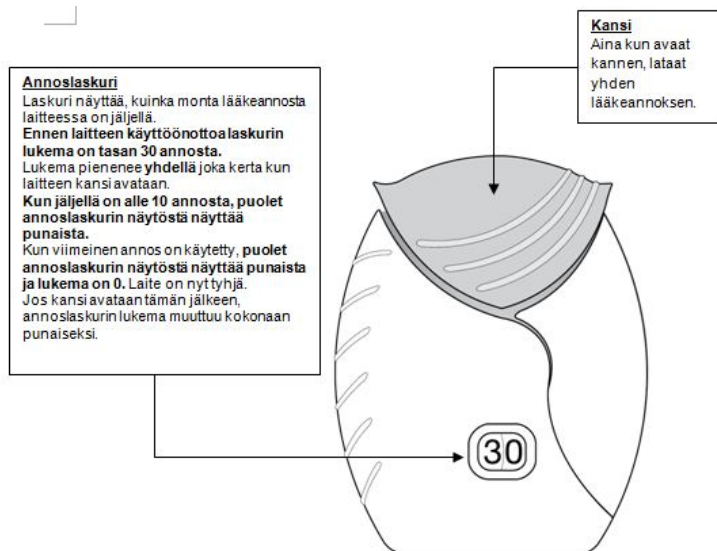
Alla olevat 30 annoksen Ellipta-laitteen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen Ellipta-laitetta (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

Käyttöohjeet

1. Lue tämä ennen kuin aloitat

Jos laitteen kansi avataan ja suljetaan lääkettä ottamatta, annos menetetään. Menetty annos jää laitteen sisälle, mutta sitä ei voida enää käyttää.

Yhdellä inhalaatiokerralla ei voi ottaa vahingossa liikaa lääkettä eikä kaksinkertaista annosta.



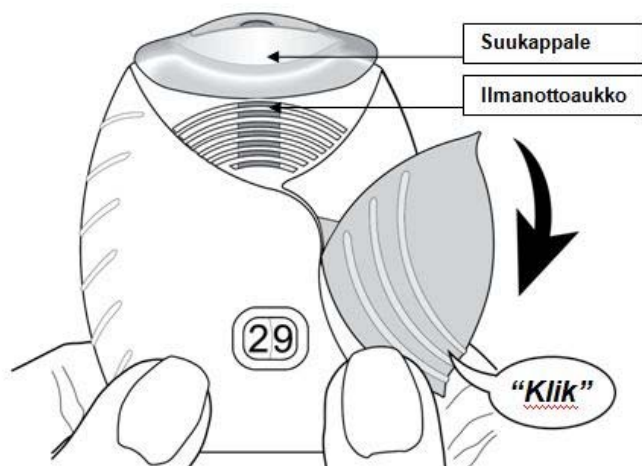
2. Annoksen valmistelu

Avaa laitteen kansi vasta, kun olet valmis inhaloimaan annoksen. **Älä ravista laitetta.**

Liu'uta kansi laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen ('klik').

Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi. Laitteen laskurin lukema pienenee yhdellä.

Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta. Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.



3. Lääkkeen ottaminen

Pidä laite poissa suun edestä ja hengitä ulos niin pitkään kuin vaivatta pystyt.

Älä hengitä laitteeseen.

Vie suukappale huulien väliin ja purista huulet sen ympärille.

Älä tuki ilmanottoaukkoja sormillasi.

Hengitä sisään tasaisesti ja syvään. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).

- Ota suukappale pois suusta.
- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.



Lääke ei välttämättä tunnu tai maistu miltenään, vaikka laitetta käytetään oikein.

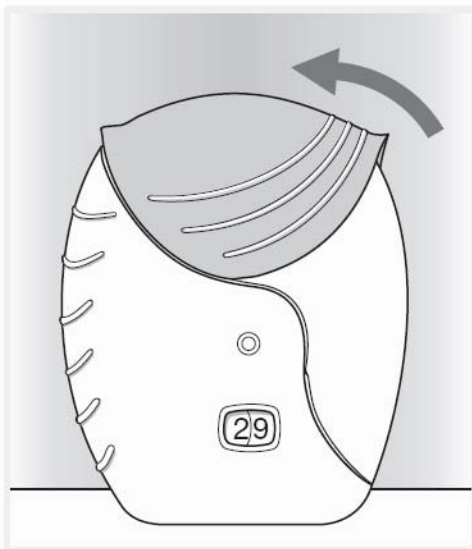
Jos haluat, voit puhdistaa suukappaleen **kuivalla paperipyyhkeellä ennen** kannen sulkemista.

4. Sulje laitteen kansi ja huuhtele suu

Liu'uta kantta ylöspäin niin pitkälle kuin se menee, kunnes se peittää suukappaleen.

Huuhtele suu vedellä lääkkeenoton jälkeen, älä niele.

Tämä vähentää mahdollista lääkkeen aiheuttamaa suun tai kurkun ärsytystä.



4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin vaikeutuminen

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien astmaoireiden eikä keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon. Akuuttien astmaoireiden ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden laukaisemiseen tarvitaan lyhytvaikutteista bronkodilataattoria. Oireiden hoitoon tarvittavien lyhytvaikutteisten bronkodilataattoreiden käytön lisääntyminen on merkki taudin vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta, jolloin potilaan tila vaatii lääkärin arviointia.

Astmaa tai keuhkohtaumatautia sairastavien potilaiden ei pidä lopettaa flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoa ilman lääkärin valvontaa, sillä oireet saattavat uusiutua hoidon lopettamisen jälkeen.

Astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoa aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan hoitoa, mutta ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos astmaoireet eivät lieydy tai jos ne pahenevat Relvar Ellipta -hoidon aloittamisen jälkeen.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Relvar Elliptaa käytettäessä voi ilmetä paradoksaalinen bronkospasmi, jossa hengityksen vinkuna lisääntyy heti lääkkeen annon jälkeen. Tämä on hoidettava heti lyhytvaikutteisella inhaloitavalla bronkodilataattorilla. Relvar Elliptan käyttö on lopetettava heti, potilas arvioitava ja jokin muu vaihtoehtoinen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Muiden sympatomimeettien tavoin Relvar Ellipta voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten sydämen rytmihäiriöitä, esim. supraventrikulaarista takykardiaa ja sydämen lisälyöntisyyttä. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin keskivaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla, joilla oli sydän- ja verisuonitautihistoria tai suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, ei havaittu suurentunutta riskiä sydän- ja verisuonitapahtumiin flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta saavilla potilailla verrattuna lumevalmisteseen. Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea sydän- tai verisuonisairaus tai sydämen rytmihäiriöitä, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia tai potilaita, joilla on taipumusta alhaisiin seerumin kaliumpitoisuuksiin.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettava 92/22 mikrogramman annoksia, ja heidän tilaansa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, varsinkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

Erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoa potilaille, joilla on keuhkotuberkuloosi tai kroonisia tai hoitamattomia infektioita.

Näköhäiriö

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä.

Hyperglykemia

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu. Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä valmistetta potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Keuhkokuume astmapotilailla

Astmapotilailla keuhkokuumetta esiintyi yleisesti suuremmalla annoksella. Keuhkokuumetta tavattiin numeerisesti enemmän astmapotilailla, jotka käyttivät flutikasonifuroaatti-vilanterolia 184/22 mikrogramman annoksina, kuin potilailla, jotka saivat 92/22 mikrogramman annoksia tai lumevalmistetta (ks. kohta 4.8). Mitään riskitekijöitä ei todettu.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutikasonifuroaatti-vilanteroli ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa kliinisinä annoksina käytettynä, koska plasman lääkeainepitoisuudet ovat pieniä inhaloidun annoksen jälkeen.

Yhteisvaikutukset beetasalpaajien kanssa

Beeta₂-salpaajat voivat heikentää tai estää beeta₂-agonistien vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beeta₂-salpaajien samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei siihen ole pakottavia syitä.

Yhteisvaikutukset CYP3A4-estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli poistuvat nopeasti elimistöstä voimakkaan ensikierron metabolian aikana maksan CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Varovaisuutta on noudatettava voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsolin, ritonaviirin, kobisistaattia sisältävien valmisteiden) samanaikaisessa käytössä, koska se saattaa suurentaa systeemistä flutikasonifuroaatti- ja vilanterolialtistusta. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien haittavaikutusten suurentunut riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta. CYP3A4-yhteisvaikutustutkimus tehtiin terveille tutkittaville flutikasonifuroaatti-vilanteroliyhdistelmän (184/22 mikrogrammaa) ja voimakkaan CYP3A4-estäjän (ketokonatsoli 400 mg) toistuvilla annoksilla. Yhteiskäyttö suurensi flutikasonifuroaatin AUC₍₀₋₂₄₎-arvojen keskiarvoa 36 % ja C_{max}-arvojen keskiarvoa 33 %. Flutikasonifuroaattialtistuksen suureneminen laski seerumin kortisolin 0–24 tunnin painotettua keskiarvoa 27 %. Yhteiskäyttö suurensi vilanterolin AUC₍₀₋₁₎-arvojen keskiarvoa 65 % ja C_{max}-arvojen keskiarvoa 22 %. Vilanterolialtistuksen suureneminen ei lisännyt beeta₂-agonistien systeemisiä vaikutuksia sydämen sykkeeseen, veren kaliumpitoisuuteen eikä QTcF-väliin.

Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli ovat molemmat P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. Kliinisch-farmakologisessa tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti vilanterolia sekä voimakasta P-gp:n ja kohtalaisen voimakasta CYP3A4:n estäjää, verapamiilia, ei havaittu merkittäviä vilanterolin farmakokinetiikkaan kohdistuvia vaikutuksia. Flutikasonifuroaattilla ja spesifisellä P-gp:n estäjällä ei ole tehty kliinisch-farmakologisia tutkimuksia.

Sympatomimeetit

Muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö (joko yksinään tai yhdistelmävalmisteissa) saattaa voimistaa flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen haittavaikutuksia. Relvar Elliptaa ei tule käyttää yhdessä muiden pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien eikä pitkävaikutteisia beeta₂-agonisteja sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta altistustasoilla, jotka eivät ole kliinischesti merkityksellisiä (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja flutikasonifuroaatin ja vilanterolitriphenataatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen käyttöä tulisi harkita raskauden aikana vain, jos hoidon odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva vaara.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa flutikasonifuroaatin tai vilanterolitriphenataatin ja/tai metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Muiden kortikosteroidien ja beeta₂-agonistien on kuitenkin havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Äidinmaitoa saavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko flutikasonifuroaatti-vilanterolihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia hedelmällisyystietoja ei ole. Eläinkokeissa flutikasonifuroaatti-vilanterolitrifenataatti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutikasonifuroaattilla tai vilanterolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa käytettiin laajojen kliinisten astma- ja keuhkohtaumatautitutkimusten tietoja. Astmaa koskevan kliinisen kehitysohjelman yhdistetyssä haittavaikutusarvioinnissa oli mukana yhteensä 7034 potilasta. Keuhkohtaumatautia koskevan kliinisen kehitysohjelman yhdistetyssä haittavaikutusarvioinnissa oli mukana yhteensä 6237 potilasta.

Flutikasonifuroaatin ja vilanterolin yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky ja nenänielun tulehdus. Keuhkokuumetta ja luunmurtumia lukuun ottamatta turvallisuusprofiili oli samanlainen astma- ja keuhkohtaumatautipotilailla. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin useammin ja yleisesti keuhkokuumetta ja luunmurtumia keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus (-vaikutukset)	Yleisyys
Infektiot	Keuhkokuume* Ylähengitystieinfektio Bronkiitti Influenssa Suun ja nielun hiivasieni-infektio	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, ihottuma ja urtikaria	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky Vapina	Hyvin yleinen Harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
Sydän	Lisälyönnit Sydämentykytykset Takykardia	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus (-vaikutukset)	Yleisyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenänielun tulehdus Paradoksaalinen bronkospasmi Suunielun kipu Sivuontelotulehdus Nielutulehdus Nuha Yskä Dysfonia	Hyvin yleinen Harvinainen Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Selkäkipu Luunmurtumat** Lihasspasmit	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen

*, ** Katso alta valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

* Keuhkokuume (ks. kohta 4.4)

Kahden samanlaisen, vuoden kestäneen keskivaikean tai vaikean keuhkohtaumataudin tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (bronkodilataation jälkeisen FEV₁-arvon keskiarvo seulontakäynnillä 45 % viitearvosta, keskihajonta [SD] 13 %), jossa potilailla oli pahenemisvaihe tutkimusta edeltävän vuoden aikana (n= 3 255), keuhkokuumetapausten määrät olivat 97,9/1 000 potilasvuotta 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 85,7/1 000 potilasvuotta 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja 42,3/1 000 potilasvuotta 22 mikrog vilanteroliryhmässä. Vaikeiden keuhkokuumetapausten määrät 1 000 potilasvuotta kohden olivat vastaavasti 33,6; 35,5 ja 7,6, ja edelleen vakavien keuhkokuumetapausten vastaavat määrät olivat 35,1/1 000 potilasvuotta 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 42,9/1 000 potilasvuotta 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja 12,1/1 000 potilasvuotta 22 mikrog vilanterolia saaneessa ryhmässä. Kuolemaan johtaneiden keuhkokuumetapausten altistukseen suhteutettu määrä oli 8,8 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 1,5 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja 0 22 mikrog vilanteroliryhmässä.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (SUMMIT), jossa tutkittiin keskivaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavia potilaita (bronkodilataation jälkeisen prosentuaalisen FEV₁-arvon keskiarvo seulontakäynnillä 60 %, SD 6 %), joilla oli sydän- ja verisuonitautihistoria tai suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, keuhkokuumeen ilmaantuvuus oli flutikasonifuroaatti-vilanterolilla, flutikasonifuroaattilla, vilanterolilla ja lumevalmisteella seuraava: haittatapahtumat (6 %, 5 %, 4 %, 5 %), vakavat haittatapahtumat (3 %, 4 %, 3 %, 3 %), vahvistetut hoidon aikaiset keuhkokuumeesta johtuneet kuolemantapaukset (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %). Vastaavasti altistukseen suhteutetut ilmaantuvuudet (1 000:ta potilasvuotta kohden) olivat: haittatapahtumat (39,5; 42,4; 27,7; 38,4), vakavat haittatapahtumat (22,4; 25,1; 16,4; 22,2), vahvistetut hoidon aikaiset keuhkokuumeesta johtuneet kuolemantapaukset (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

Yhdentoista astmatutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (7 034 potilasta) keuhkokuumetapausten ilmaantuvuus 1 000 potilasvuotta kohden oli 18,4 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 9,6 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja lumeryhmässä 8,0.

**Luunmurtumat

Kahdessa 12 kuukauden tutkimuksessa, joissa oli mukana yhteensä 3 255 keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta, luunmurtumien kokonaisilmaantuvuus oli kaikissa hoitoryhmissä pieni, mutta se oli kaikissa Relvar Ellipta -ryhmissä suurempi (2 %) kuin pelkkää vilanterolia (22 mikrogrammaa) saaneessa ryhmässä (< 1 %).

Vaikka luunmurtumia esiintyi enemmän Relvar Ellipta -ryhmissä kuin vilanterolia (22 mikrog) saaneessa ryhmässä, tyypillisiä kortikosteroidihoitoon liittyviä murtumia (esim. selkärangan kompressiomurtumia / rinta- ja lannenikamien murtumia, lonkka- ja lonkkamaljamurtumia) esiintyi < 1 %:lla potilaista sekä Relvar Ellipta- että vilanterolihoitoryhmissä.

SUMMIT-tutkimuksessa kaikkien murtumatapahtumien ilmaantuvuus oli flutikasonifuroaatti-vilanterolilla, flutikasonifuroaatilla, vilanterolilla ja lumevalmisteella 2 % kussakin hoitoryhmässä. Inhaloitavaan kortikosteroidihoitoon (ICS) yleisesti liittyviä murtumia esiintyi vähemmän kuin 1 % kussakin hoitoryhmässä. Vastaavasti altistukseen suhteutetut ilmaantuvuudet (1 000:ta potilasvuotta kohden) kaikille murtumatapahtumille olivat 13,6; 12,8; 13,2; 11,5. Inhaloitavaan kortikosteroidihoitoon yleisesti liittyvien murtumien esiintyvyys oli vastaavasti 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

Yhdentoista astmatutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (7 034 potilasta) murtumien ilmaantuvuus oli < 1 %, ja ne olivat yleensä traumaperäisiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteiden yliannostus voi aiheuttaa kummastakin yksittäisestä lääkeaineesta johtuvia oireita ja löydöksiä, jotka voivat olla samankaltaisia kuin muiden beeta₂-agonistien yliannostuksen aiheuttamat oireet ja inhaloitavien kortikosteroidien tunnetut vaikutukset (ks. kohta 4.4).

Hoito

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteiden yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja potilaan tilaa on seurattava tarpeen mukaan.

Sydänselektiivisten beetasalpaajien käyttöä on harkittava vain, jos vilanterolin huomattavan yliannostuksen vaikutukset ovat kliinisesti huolestuttavia eikä vastetta saada tukihoitotoimenpiteisiin. Sydänselektiivisten beetasalpaajien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ollut bronkospasmeja.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava Myrkytystietokeskuksen ohjeita, mikäli mahdollista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK10

Vaikutusmekanismi

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli kuuluvat eri lääkeaineryhmiin (synteettinen kortikosteroidi ja selektiivinen pitkävaikutteinen beeta₂-reseptoriagonisti).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Flutikasonifuroaatti

Flutikasonifuroaatti on synteettinen trifluorinoitu kortikosteroidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus. Tarkkaa mekanismia, jonka kautta flutikasonifuroaatti vaikuttaa astman ja keuhkohtaumataudin oireisiin, ei tunneta. Kortikosteroideilla on osoitettu olevan hyvin monenlaisia vaikutuksia useisiin solutyyppeihin (esim. eosinofiileihin, makrofageihin, lymfosyytteihin) ja välittäjäaineisiin (esim. tulehdusreaktioon osallistuviin sytokiineihin ja kemokiineihin).

Vilanterolitrifenataatti

Vilanterolitrifenataatti on selektiivinen pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti (LABA).

Beeta₂-agonistien vaikuttavien aineiden, myös vilanterolitrifenataatin, farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenylaattisyklaasin stimuloitumisesta. Adenylaattisyklaasi on entsyymi, joka katalysoi adenosinotriposfaatin (ATP) muuttumista syklisteksi 3',5'-adenosiinimonofosfaatiksi (syklisteksi AMP:ksi). Syklisen AMP:n lisääntyminen johtaa keuhkoputkien sileälihaksen relaksaatioon ja hillitsee välittömän yliherkkyysreaktion välittäjäaineiden vapautumista soluista, erityisesti syöttösoluista.

Kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta₂-agonisteilla on molekulaarisia yhteisvaikutuksia. Steroidit aktivoivat beeta₂-reseptorigeenin, mikä lisää reseptoreiden määrää ja herkkyyttä, ja pitkävaikutteiset beeta₂-agonistit herkistävät glukokortikoidireseptorin steroidista riippuvalle aktivoitumiselle ja tehostavat reseptorin siirtymistä solun tumaan. Nämä synergistiset interaktiot johtavat anti-inflammatorisen vaikutuksen tehostumiseen. Tämä on osoitettu useissa astman ja keuhkohtaumataudin patofysiologian kannalta merkittävässä tulehdussoluissa *in vitro* ja *in vivo*. Keuhkohtaumatautipotilaiden periferisen veren mononukleaarisoluihin havaittiin suurempi anti-inflammatorinen vaikutus flutikasonifuroaatti-vilanterolin yhdistelmällä verrattuna pelkkään flutikasonifuroaattiin pitoisuuksilla, jotka saavutetaan kliinisillä annoksilla. LABA-komponentin aiheuttama lisääntynyt anti-inflammatorinen vaikutus vastasi muilla ICS-LABA yhdistelmillä saatavaa vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Astma

Kolmessa eripituisessa vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (HZA106827, HZA106829 ja HZA106837) arvioitiin flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteiden turvallisuutta ja tehoa aikuisten ja nuorten potilaiden jatkuvaoireisen astman hoidossa. Kaikki potilaat käyttivät inhaloitavaa kortikosteroidia (ICS) joko yhdessä pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin kanssa tai ilman sitä, vähintään 12 viikon ajan ennen ensimmäistä tutkimuskäyntiä. HZA106837-tutkimuksessa kaikilla potilailla oli vähintään yksi oraalista kortikosteroidihoitoa vaativa pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana ennen ensimmäistä tutkimuskäyntiä. HZA106827-tutkimus kesti 12 viikkoa, ja siinä verrattiin flutikasonifuroaatin-vilanterolin (92/22 mikrog) [n = 201] ja flutikasonifuroaatin (FF) (92 mikrog) [n = 205] tehoa lumevalmisteeseen [n = 203]. Kaikkia valmisteita annettiin kerran vuorokaudessa. HZA106829-tutkimus kesti 24 viikkoa, ja siinä verrattiin kerran vuorokaudessa annettujen flutikasonifuroaatin-vilanterolin (184/22 mikrog) [n = 197] ja flutikasonifuroaatin (184 mikrog) [n = 194] tehoa flutikasonipropionaattiin (FP), jota annettiin 500 mikrog kahdesti vuorokaudessa [n = 195].

HZA106827/HZA106829-tutkimuksissa ensisijaiset tehoa mittaavat päätapahtumat olivat kaikkien potilaiden FEV₁-jäännösarvon (*trough*) muutos lähtötasosta (ennen bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkeannosta) hoitajakson lopussa, sekä tutkittavien alaryhmästä 0–24 tuntia annoksen jälkeen tehtyjen FEV₁:n sarjamittausten painotettu keskiarvo hoitajakson päättyessä. Tutkimuksen voimaan vaikuttava toissijainen päätapahtuma oli hoidon aikana 24 tunnin kohtauslääkkeettömien jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasoon verrattuna. Näiden tutkimusten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätapahtumien tuloksia kuvataan taulukossa 1.

Taulukko 1 – Tutkimusten HZA106827 ja HZA106829 ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätapahtumien tulokset

Tutkimuksen n:o	HZA106829		HZA106827	
FF/VI*-hoitoannos (mikrogrammaa)	FF/VI 184/22 1 x/vrk tai FF 184 1 x/vrk	FF/VI 184/22 1 x/vrk tai FP 500 mg 2 x/vrk	FF/VI 92/22 1 x/vrk tai FF 92 1 x/vrk	FF/VI 92/22 1 x/vrk tai lumevalmiste 1 x/vrk
FEV₁-jäännösarvon (<i>trough</i>) muutos lähtötasosta - viimeisen havaintoarvon siirto eteenpäin (LOCF)				
Hoitojen ero p-arvo (95 % CI)	193 ml p < 0,001 (108–277)	210 ml p < 0,001 (127–294)	36 ml p = 0,405 (–48–120)	172 ml p < 0,001 (87–258)
0–24 tuntia annoksesta tehtyjen FEV₁-sarjamittausten painotettu keskiarvo				
Hoitojen ero p-arvo (95 % CI)	136 ml p = 0,048 (1–270)	206 ml p = 0,003 (73–339)	116 ml p = 0,06 (–5–236)	302 ml p < 0,001 (178–426)
Kohtauslääkkeettömien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero p-arvo (95 % CI)	11,7 % p < 0,001 (4,9–18,4)	6,3 % p = 0,067 (–0,4–13,1)	10,6 % p < 0,001 (4,3–16,8)	19,3 % p < 0,001 (13,0–25,6)
Oireettomien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero p-arvo (95 % CI)	8,4 % p = 0,010 (2,0–14,8)	4,9 % p = 0,137 (–1,6–11,3)	12,1 % p < 0,001 (6,2–18,1)	18,0 % p < 0,001 (12,0–23,9)
Aamupäivän PEF-arvon (uloshengityksen huippuvirtausarvon) muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero p-arvo (95 % CI)	33,5 l/min p < 0,001 (22,3–41,7)	32,9 l/min p < 0,001 (24,8–41,1)	14,6 l/min p < 0,001 (7,9–21,3)	33,3 l/min p < 0,001 (26,5–40,0)
Iltapäivän PEF-arvon muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero p-arvo (95 % CI)	30,7 l/min p < 0,001 (22,5–38,9)	26,2 l/min p < 0,001 (18,0–34,3)	12,3 l/min p < 0,001 (5,8–18,8)	28,2 l/min p < 0,001 (21,7–34,8)

*FF/VI = flutikasonifuroaatti/vilanteroli

HZA106837-tutkimuksessa hoidon kesto vaihteli (24 viikosta 76 viikkoon, suurin osa potilaista sai hoitoa vähintään 52 viikon ajan). HZA106837-tutkimuksessa potilaat saivat satunnaistetusti joko flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog [n = 1 009] tai flutikasonifuroaattia 92 mikrog [n = 1 010] kerran vuorokaudessa. HZA106837-tutkimuksen ensisijainen päätapahtuma oli aika ensimmäiseen vaikeaan astman pahenemisvaiheeseen. Vaikean astman pahenemisvaiheen kriteerinä oli astman vaikeutuminen, joka vaatii vähintään 3 vuorokautta systeemistä kortikosteroidihoitoa, tai sairaalahoitoa tai käyntiä ensiapupoliklinikalla systeemistä kortikosteroidihoitoa vaatineen astman vuoksi. Toissijaisena päätapahtumana arvioitiin myös FEV₁-jäännösarvon (*trough*) muutoksen (lähtötilanteeseen verrattuna) korjattu keskiarvo.

HZA106837-tutkimuksessa astman vaikean pahenemisvaiheen riski oli flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog saaneilla potilailla 20 % pienempi kuin potilailla, jotka saivat pelkkää flutikasonifuroaattia 92 mikrog (vaarasuhde 0,795, p = 0,036; 95 %:n CI (0,642–0,985)). Astman vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä potilasta kohti vuodessa oli FF 92 mikrog -ryhmässä 0,19 (noin 1 pahenemisvaihe 5 vuoden aikana) ja flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmässä 0,14 (noin 1 pahenemisvaihe 7 vuoden aikana). Pahenemisvaiheiden lukumäärien suhde flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmän ja FF 92 mikrog -ryhmän välillä oli 0,755 (95 %:n CI: 0,603–0,945). Tämä vastaa 25 %:n vähenemistä astman vaikeiden pahenemisvaiheiden määrässä flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmässä FF 92 mikrog -ryhmään verrattuna (p = 0,014). Flutikasonifuroaatti-vilanterolin 24 tunnin bronkodilataatiovaikutus

säilyi vuoden kestäneen hoitajakson ajan, eikä viitteitä tehon heikkenemisestä havaittu (ei takyfyliksiaa). Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog paransi johdonmukaisesti FEV₁-jäännösarvoa 83–95 ml viikoilla 12, 36 ja 52 ja tutkimuksen päättyessä verrattuna FF 92 mikrog -ryhmään ($p < 0,001$; 95 %:n CI: 52–126 ml tutkimuksen päättyessä). Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmän potilaista 44 prosentilla hoitotasapaino oli hyvä ($ACQ7 \leq 0,75$) hoidon päättyessä verrattuna 36 prosentin flutikasonifuroaatti 92 mikrog -ryhmän potilaihin ($p < 0,001$; 95 %:n CI: 1,23–1,82).

Vertailututkimukset salmeteroli-flutikasonipropionaattivalmisteiden kanssa

Jatkuvaoireista, huonossa hoitotasapainossa olevaa astmaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla tehdyssä 24 viikon tutkimuksessa (HZA113091) annettiin flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog kerran vuorokaudessa iltaisin ja salmeteroli-flutikasonipropionaattia 50/250 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa. Molemmat hoidot paransivat keuhkojen toimintaa lähtötilanteeseen verrattuna. 0–24 tunnin FEV₁-mittausten painotettujen keskiarvojen hoitokohtaisten paranemien (lähtötasoon verrattuna) korjatut keskiarvot, 341 ml (flutikasonifuroaatti-vilanteroli) ja 377 ml (salmeteroli-flutikasonipropionaatti), osoittivat, että keuhkojen toiminta parani yleisesti 24 tunnin ajaksi molemmissa hoitoryhmissä. Korjattujen keskiarvojen ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (-37 ml, $p = 0,162$). FEV₁-jäännösarvon osalta flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä pienimmän neliösumman (LS) muutos lähtötasoon verrattuna oli 281 ml ja salmeteroli-flutikasonipropionaattiryhmässä 300 ml (korjatun keskiarvon ero, -19 ml (95 %:n CI: -0,073–0,034) ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,485$)).

Flutikasonifuroaatti-vilanterolin ja salmeteroli-flutikasonipropionaatin vertailukelpoisuutta (non-inferiority, käyttäen marginaalina -100 ml FEV₁-jäännösarvossa) tutkittiin 24 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (201378). Tutkimus tehtiin aikuisilla ja nuorilla, joilla astma oli hyvässä hoitotasapainossa 4 viikon avoimen salmeteroli-flutikasonipropionaattihoidon 50/250 mikrog kahdesti vuorokaudessa jälkeen (N = 1504). Potilaat satunnaistettiin saamaan flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog kerran vuorokaudessa tai salmeteroli-flutikasonipropionaattia 50/250 mikrog kahdesti vuorokaudessa. Verrattuna potilaisiin, jotka saivat salmeteroli-flutikasonipropionaattia kahdesti vuorokaudessa, keuhkojen toiminta säilyi yhdenvertaisena flutikasonifuroaatti-vilanterolia kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla (ero FEV₁-jäännösarvossa +19 ml (95 %:n CI: -11–49)).

Sellaisia vertailevia tutkimuksia salmeteroli-flutikasonipropionaattiin tai muihin ICS/LABA-yhdistelmiin ei ole tehty, joissa olisi asianmukaisesti vertailtu vaikutuksia astman pahenemisvaiheisiin.

Flutikasonifuroaatti ainoana lääkkeenä

Flutikasonifuroaatin (FF) ja flutikasonipropionaatin (FP) tehoa ja turvallisuutta verrattiin 24 viikon satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa (FFA112059) jatkuvaoireista astmaa sairastavien aikuisten ja nuorten potilaiden hoidossa. Potilaat saivat flutikasonifuroaattia 92 mikrog kerran vuorokaudessa [$n = 114$] tai flutikasonipropionaattia 250 mikrog kahdesti vuorokaudessa [$n = 114$] tai lumevalmistetta [$n = 115$]. Kaikkien potilaiden oli pitänyt käyttää inhaloitavia kortikosteroideja muuttumattomalla annostuksella vähintään 4 viikon ajan ennen ensimmäistä tutkimuskäyntiä (seulontakäynti), ja pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien käyttö oli kiellettyä ensimmäistä käyntiä edeltävien 4 viikon aikana. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli tutkimuskäynnillä (ennen bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkeannosta) mitatun FEV₁-jäännösarvon (*trough*) muutos lähtötasoon verrattuna hoitajakson päättyessä. Tutkimuksen voimaan vaikuttava toissijainen päätetapahtuma oli 24 tunnin kohtauslääkkeettömien jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasoon verrattuna 24 viikon hoitajakson aikana. 24 viikon kuluttua FEV₁-jäännösarvo oli suurentunut FF -ryhmässä 146 ml (95 %:n CI: 36–257 ml, $p = 0,009$) ja FP-ryhmässä 145 ml (95 %:n CI: 33–257 ml, $p = 0,011$) lumeryhmään verrattuna. FF suurensi 24 tunnin kohtauslääkkeettömien jaksojen osuutta 14,8 % (95 %:n CI: 6,9–22,7, $p < 0,001$) ja FP 17,9 % (95 %:n CI: 10,0–25,7, $p < 0,001$).

Allergeenialtistustutkimus

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen (92/22 mikrog) keuhkoputkia suojaavaa tehoa inhaloidun allergeenin aiheuttamaan varhaiseen ja viivästyneeseen astmareaktioon arvioitiin toistuvilla annoksilla

tehdyssä nelisuuntaisessa vaihtovuoroisessa lumevertailututkimuksessa (HZA113126), jossa oli mukana lievää astmaa sairastavia potilaita. Potilaat jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta 92/22 mikrog, flutikasonifuroaattia 92 mikrog, vilanterolia 22 mikrog tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan, minkä jälkeen tehtiin allergeenialtistus 1 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta. Allergeeninä oli pölypunkki, kissan hilse tai koivun siitepöly. Valikoima perustui yksilöllisiin seulontakokeisiin. FEV₁-sarjamittausten tuloksia verrattiin arvoihin, jotka mitattiin ennen allergeenialtistusta keittosuolaliuosinhalaation jälkeen (lähtötaso). Suurin vaikutus varhaiseen astmareaktioon oli flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteella (92/22 mikrog) pelkkään flutikasonifuroaattiin (92 mikrog) tai pelkkään vilanteroliin (22 mikrog) verrattuna. Sekä flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog että flutikasonifuroaatti 92 mikrog estivät viivästyneen astmareaktion lähes täysin pelkkään vilanteroliin verrattuna. Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog antoi merkitsevästi paremman suojan allergeenin aiheuttamaa keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta vastaan pelkkään flutikasonifuroaattiin tai vilanteroliin verrattuna 22. päivänä tehdyn metakoliinialtistuskokeen perusteella.

Keuhkohtaumatauti

Keuhkohtaumatautia koskevaan kliiniseen kehitysohjelmaan kuului yksi 12 viikon (HZA113107), kaksi 6 kuukauden (HZA112206, HZA112207), kaksi vuoden (HZA102970, HZA102871) ja yksi yli vuoden pituinen tutkimus (SUMMIT). Nämä tutkimukset olivat satunnaistettuja vertailututkimuksia, joihin osallistuneilla potilailla oli kliinisesti diagnosoitu keuhkohtaumatauti. Näissä tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa, hengenahdistusta sekä kohtalaisia ja vaikeita pahenemisvaiheita.

Kuuden kuukauden tutkimukset

HZA112206 ja HZA112207 olivat 24 viikon satunnaistettuja kaksoissokkoutettuja rinnakkaisryhmissä tehtyjä lumevertailututkimuksia, joissa yhdistelmävalmisteen tehoa verrattiin pelkän vilanterolin ja pelkän flutikasonifuroaatin tehoon ja lumevalmisteseen. HZA112206-tutkimuksessa verrattiin flutikasonifuroaatti-vilanterolin 46/22 mikrog [n = 206] ja flutikasonifuroaatti-vilanterolin 92/22 mikrog [n = 206] tehoa flutikasonifuroaattiin (FF) 92 mikrog [n = 206], vilanteroliin 22 mikrog [n = 205] ja lumevalmisteseen [n = 207]. Kaikkia valmisteita annettiin kerran vuorokaudessa. HZA112207-tutkimuksessa flutikasonifuroaatti-vilanterolin 92/22 mikrog [n = 204] ja flutikasonifuroaatti-vilanterolin 1842/22 mikrog [n = 205] tehoa verrattiin flutikasonifuroaattiin 92 mikrog [n = 204], 184 mikrog [n = 203] ja vilanteroliin 22 mikrog [n = 203] sekä lumevalmisteseen [n = 205]. Kaikkia valmisteita annettiin kerran vuorokaudessa.

Kaikilla potilailla oli vähintään 10 askivuoden tupakointihistoria, FEV₁/FVC-suhde enintään 0,70 salbutamolien jälkeen, FEV₁ enintään 70 % viitearvosta salbutamolien jälkeen ja hengenahdistusta mittaava pistearvo ≥ 2 (asteikko 0–4) mMRC-asteikolla (Modified Medical Research Council) seulonnan ajankohtana. Seulonnan ajankohtana FEV₁-keskiarvo ennen bronkodilataatiota oli 42,6 % viitearvosta HZA112206-tutkimuksessa ja 43,6 % viitearvosta HZA112207-tutkimuksessa ja korjautuvuus (keskiarvo) oli 15,9 % HZA112206-tutkimuksessa ja 12,0 % HZA112207-tutkimuksessa. Molemmissa tutkimuksissa ensisijaiset päätetapahtumat olivat FEV₁-arvon painotettu keskiarvo 0–4 tuntia annoksen jälkeen 168. päivänä ja annosta edeltävän FEV₁-arvon (jäännösarvon) muutos lähtötasosta 169. päivänä.

Molempien tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti, että flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog paransi keuhkojen toimintaa kliinisesti merkittävästi. Päivän 169 tutkimuksissa flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog suurensi annosta edeltävän FEV₁-arvon (jäännösarvon) korjattua keskiarvoa 129 ml (95 %:n CI: 91–167 ml, p < 0,001) ja vilanteroli 83 ml (95 %:n CI: 46–121 ml, p < 0,001) lumevalmisteseen verrattuna. Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog suurensi annosta edeltävää alinta FEV₁-arvoa 46 ml vilanteroliin verrattuna (95 %:n CI: 8–83 ml, p = 0,017). Päivän 168 mittauksissa flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog suurensi 0–4 tunnin FEV₁ korjatun keskiarvon painotettua keskiarvoa 193 ml (95 %:n CI: 156–230 ml, p < 0,001) ja vilanteroli 145 ml (95 %:n CI: 108–181 ml, p < 0,001) lumevalmisteseen verrattuna. Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog suurensi 0–4 tunnin FEV₁ korjatun keskiarvon painotettua keskiarvoa 148 ml pelkkään flutikasonifuroaattiin verrattuna (95 %:n CI: 112–184 ml, p < 0,001).

12 kuukauden tutkimukset

Tutkimukset HZC102970 ja HZC102871 olivat 52 viikon satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, rinnakkaisryhmätutkimuksia, joissa verrattiin flutikasonifuroaatti-vilanterolin tehoa 184/22 mikrogramman, 92/22 mikrogramman ja 46/22 mikrogramman vahvuuksina vilanteroliin (22 mikrogrammaa). Kaikkia valmisteita annettiin kerran vuorokaudessa. Näiden hoitojen vaikutusta keuhkoastmataudin kohtalaisten/vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään verrattiin keuhkoastmatautipotilailla, joilla oli vähintään 10 askivuoden tupakointihistoria, FEV₁/FVC-suhde salbutamoliannoksen jälkeen enintään 0,70 ja FEV₁ salbutamoliannoksen jälkeen enintään 70 % viitearvosta sekä anamneesissa vähintään yksi dokumentoitu antibioottihoito ja/tai oraalisia kortikosteroideja tai sairaalahoitoa vaatinut keuhkoastmataudin pahenemisvaihe ensimmäistä tutkimuskäyntiä edeltävien 12 kuukauden aikana. Ensimmäinen päätetapahtuma oli kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä. Kohtalaisten/vaikeiden pahenemisvaiheiden kriteerinä oli oraalista kortikosteroidi- ja/tai antibioottihoitoa tai sairaalahoitoa vaativa oireiden paheneminen. Molemmissa tutkimuksissa oli 4 viikon sisäänajovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat salmeteroli-flutikasonipropionaattihoitoa 50/250 kahdesti vuorokaudessa. Tämän tarkoituksena oli standardoida keuhkoastmataudin lääkehoito ja stabiloida tautitilanne ennen satunnaistamista 52 viikon sokkoutettuun tutkimuslääkitykseen. Ennen sisäänajovaihetta potilaat lopettivat aikaisemman keuhkoastmatautiväläkkityksensä lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita lukuun ottamatta. Inhaloitavien pitkävaikutteisten bronkodilataattoreiden (beeta₂-agonistien ja antikolinergien), ipratropium-salbutamoliyhdistelmävalmisteiden, oraalisten beeta₂-agonistien ja teofylliinivalmisteiden samanaikainen käyttö ei ollut sallittua hoitajakson aikana. Oraaliset kortikosteroidit ja antibiootit olivat sallittuja keuhkoastmataudin akuuteissa pahenemisvaiheissa spesifisiä käyttöohjeita noudattaen. Potilaat käyttivät salbutamolia tarpeen mukaan koko tutkimusten keston ajan.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa vähensi keuhkoastmataudin kohtalaisten/vaikeiden pahenemisvaiheiden määrää vilanteroliin verrattuna (taulukko 2).

Taulukko 2: Analyysi pahenemisvaiheiden määrästä 12 kuukauden hoidon jälkeen

Päätetapahtuma	HZC102970		HZC102871		HZC102970 ja HZC102871 yhdistettyinä	
	Vilanteroli (n = 409)	Flutikasoni-furoaatti-vilanteroli 92/22 (n = 403)	Vilanteroli (n = 409)	Flutikasoni-furoaatti-vilanteroli 92/22 (n = 403)	Vilanteroli (n = 818)	Flutikasoni-furoaatti-vilanteroli 92/22 (n = 806)
Kohtalaiset ja vaikeat pahenemisvaiheet						
Vuotuinen määrä, korjattu keskiarvo	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Suhde vilanteroliin		0,79		0,66		0,73
95 % CI		(0,64–0,97)		(0,54–0,81)		(0,63–0,84)
p-arvo		0,024		< 0,001		< 0,001
lasku, %		21		34		27
95 % CI		(3–36)		(19–46)		(16–37)
Vuotuisten määrien absoluuttinen ero vilanteroliin verrattuna		0,24		0,36		0,30
95 % CI		(0,03–0,41)		(0,20–0,48)		(0,18–0,41)
Aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen: Vaarasuhde (HR) (95 % CI)		0,80		0,72		0,76
riskien pieneminen, %		20		28		24
p-arvo		0,036		0,002		p < 0,001

Viikolla 52 tehdyssä HZC102970- ja HZC102871-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä havaittiin paranemista FEV₁-jäännösarvon korjatussa keskiarvossa (42 ml; 95 %:n CI: 19–64 ml, p < 0,001), kun flutikasonifuroaatti-vilanterolia (92/22 mikrog) verrattiin vilanteroliin (22 mikrog). Flutikasonifuroaatti-vilanterolin 24 tunnin bronkodilataatiovaikutus säilyi ensimmäisestä annoksesta alkaen koko vuoden kestäneen hoitajakson ajan, eikä viitteitä tehon heikkenemisestä havaittu (ei takyfylassiaa).

Näissä kahdessa tutkimuksessa yhteensä 2009 potilaalla (62 %) oli anamneesissa sydän- ja verisuonisairauksia tai näiden sairauksien riskitekijöitä seulontavaiheessa. Aikaisempia sydän- ja verisuonisairauksia tai näiden sairauksien riskitekijöitä esiintyi samassa määrin kaikissa hoitoryhmissä. Potilailla esiintyi yleisesti hypertensiota (46 %), hyperkolesterolemiaa (29 %) ja diabetes mellitusta (12 %). Kohtalaiset ja vaikeat pahenemisvaiheet vähenivät tässä alaryhmässä samassa määrin kuin koko potilasjoukossa. Ryhmässä, jossa potilailla oli aikaisempia sydän- ja verisuonisairauksia tai näiden riskitekijöitä, keuhkohtaumataudin kohtalaisten/vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä oli flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog saaneilla potilailla merkitsevästi pienempi kuin vilanterolia saaneilla (vuotuisten määrien korjatut keskiarvot 0,83 ja 1,18; 30 %:n vähenemä (95 %:n CI 16–42 %, p < 0,001)). Tässä alaryhmässä havaittiin paranemista viikolla 52 myös FEV₁-jäännösarvon korjatussa

keskiarvossa (44 ml; 95 %:n CI: 15–73 ml, $p < 0,001$), kun flutikasonifuroaatti-vilanterolia (92/22 mikrog) verrattiin vilanteroliin (22 mikrog).

Yli vuoden kestäneet tutkimukset

SUMMIT oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin flutikasonifuroaatti-vilanterolin (92/22 mikrogrammaa) ja lumevalmisteen vaikutusta elossaoloon 16 485 tutkittavalla. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä johtuva kuolleisuus ja toissijainen yhdistelmäpätetapahtuma koostui kardiiovaskulaaritapahtumista (hoidon aikaiset sydän- ja verisuonitautikuolemat, sydäninfarkti, aivohalvaus, epästabili rasisusrintakipu tai TIA-kohtaus).

Ennen satunnaistamista tutkittavien oli keskeytettävä aikaisemmat lähtötilanteessa käytössä olleet keuhkohtaumatauti- ja keuhkokuivutuksen lääkehoito, mukaan lukien pitkävaikutteisten bronkodilataattoreiden ja inhaloitavien kortikosteroidien yhdistelmät (28 %), pelkät pitkävaikutteiset bronkodilataattorit (11 %) ja pelkät inhaloitavat kortikosteroidit (4 %). Tämän jälkeen tutkittavat satunnaistettiin saamaan joko flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog, flutikasonifuroaattia 92 mikrog, vilanterolia 22 mikrog tai lumevalmistettä. Hoito kesti keskimäärin 1,7 vuotta (SD = 0,9 vuotta).

Tutkittavat sairastivat keskivaikeaa keuhkohtaumatauti (bronkodilataation jälkeisen prosentuaalisen FEV₁-arvon keskiarvo seulontakäynnillä oli 60 %, [SD 6 %] ja sydän- ja verisuonitautihistoria tai suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. Tutkimusta edeltäneiden 12 kuukauden aikana 61 %:lla tutkittavista ei ollut raportoituja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita ja 39 %:lla tutkittavista oli raportoitu ≥ 1 keskivaikea/vaikea keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe.

Kokonaiskuolleisuus oli flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä 6,0 %, lumevalmisteella 6,7 %, flutikasonifuroaatilla 6,1 % ja vilanterolilla 6,4 %. Altistukseen suhteutettu kokonaiskuolleisuus 100:aa potilasta/vuosi kohden (%/vuosi) oli flutikasonifuroaatti-vilanterolilla 3,1 %/vuosi, lumevalmisteella 3,5 %/vuosi, flutikasonifuroaatilla 3,2 %/vuosi ja vilanterolilla 3,4 %/vuosi. Kuolleisuuden riski flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoon yhteydessä ei eronnut merkitsevästi lumevalmisteesta (HR 0,88; 95 % CI: 0,74–1,04; ($p = 0,137$), flutikasonifuroaatista (HR 0,96; 95 % CI: 0,81–1,15; ($p = 0,681$)) tai vilanterolistasta (HR 0,91; 95 % CI: 0,77–1,09; ($p = 0,299$)).

Flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoon yhteydessä esiintynyt yhdistetty sydän- ja verisuonitapahtumien riski ei eronnut merkitsevästi lumevalmisteesta (HR 0,93; 95 % CI: 0,75–1,14, flutikasonifuroaatista (HR 1,03; 95 % CI: 0,83–1,28 tai vilanterolistasta (HR 0,94; 95 % CI: 0,76–1,16).

Vertailututkimukset salmeteroli-flutikasonipropionaattivalmisteiden kanssa

Keuhkohtaumatautipotilaiden 12 viikon tutkimuksessa (HZC113107) sekä flutikasonifuroaatti-vilanteroli (92/22 mikrog aamuisin), että salmeteroli-flutikasonipropionaatti (50/500 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa) paransivat keuhkojen toimintaa lähtötilanteeseen verrattuna. 0–24 tunnin FEV₁-arvojen painotettujen keskiarvojen hoitokohtaiset paranemat (korjatut keskiarvot) lähtötasoon verrattuna olivat 130 ml (flutikasonifuroaatti-vilanteroli) ja 108 ml (salmeteroli-flutikasonipropionaatti), mikä kuvaa keuhkojen toiminnan yleistä paranemista 24 tunnin aikana molemmissa hoitoryhmissä. Ero ryhmien välillä (korjattu keskiarvo), 22 ml (95 %:n CI: –18–63 ml), ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,282$). Tutkimuspäivänä 85 FEV₁-jäännösarvon muutoksen korjattu keskiarvo lähtötasoon verrattuna oli flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä 111 ml ja salmeteroli-flutikasonipropionaattiryhmässä 88 ml. Hoitoryhmien välinen ero, 23 ml (95 %:n CI: –20–66), ei ollut kliinisesti merkityksellinen eikä tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,294$).

Sellaisia vertailevia tutkimuksia salmeteroli-flutikasonipropionaattiin tai muiden tunnettuihin bronkodilataattoreihin ei ole tehty, joissa olisi asianmukaisesti vertailtu vaikutuksia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheisiin.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Relvar Elliptan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien keuhkohtaumataudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Relvar Elliptan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien astman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli-inhalaationa annetun flutikasonifuroaatin absoluuttinen hyötyosuus oli keskimäärin 15,2 % ja vilanterolin 27,3 %. Sekä flutikasonifuroaatin että vilanterolin oraalinen hyötyosuus oli pieni, flutikasonifuroaatin keskimäärin 1,26 % ja vilanterolin < 2 %. Ottaen huomioon pienen oraalisuuden, systeeminen flutikasonifuroaatti- ja vilanterolialtistus inhaloidun annoksen jälkeen johtuu pääasiassa inhaloidusta annoksesta keuhkoihin päätyvän osan imeytymisestä.

Jakautuminen

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli jakautuvat elimistössä voimakkaasti laskimoon annetun annoksen jälkeen. Flutikasonifuroaatin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaan tilan aikana on 661 litraa ja vilanterolin 165 litraa.

Sekä flutikasonifuroaatin että vilanterolin sitoutuminen punasoluihin on vähäistä. *In vitro* flutikasonifuroaatti ja vilanteroli sitoutuivat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin, flutikasonifuroaatin sitoutumisaste oli > 99,6 % ja vilanterolin 93,9 %. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vähentänyt lääkeaineiden sitoutumista plasman proteiineihin *in vitro*.

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli ovat P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. Flutikasonifuroaatti-vilanterolin ja P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö ei todennäköisesti kuitenkaan vaikuta systeemiseen flutikasonifuroaatti- tai vilanterolialtistukseen, sillä molemmat ovat hyvin imeytyviä molekyyliä.

Biotransformaatio

In vitro saatujen tietojen perusteella sekä flutikasonifuroaatin että vilanterolin metaboloituminen ihmiselimistössä tapahtuu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä.

Flutikasonifuroaatin metaboloituminen perustuu pääasiassa S-fluorometyylikarbotioaattiryhmän hydrolysoitumiseen metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti heikentynyt kortikosteroidivaikutus. Vilanteroli metaboloituu pääasiassa O-dealkylaation kautta useiksi metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti heikentynyt β_1 - ja β_2 -agonistivaikutus.

Eliminaatio

Oraalisesti annettu flutikasonifuroaatti poistui ihmiselimistöstä pääasiassa metaboloitumalla, ja metaboliitit erittyivät lähes yksinomaan ulosteeseen. Alle 1 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyi virtsaan.

Vilanteroli poistui ihmiselimistöstä oraalisesti annetun radioaktiivisesti merkityn annoksen jälkeen pääasiassa metaboloitumalla, ja noin 70 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi metaboliitteina virtsaan ja 30 % ulosteeseen. Vilanterolin näennäinen eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa oli flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen inhaloidun kerta-annoksen jälkeen keskimäärin 2,5 tuntia. Vilanterolin kumuloitumisen efektiivinen puoliintumisaika, määritettynä inhalaationa annetuista toistuvista 25 mikrogramman vilanteroliannoksista, on astmapotilailla 16,0 tuntia ja keuhkohtaumatautipotilailla 21,3 tuntia.

Pediatriset potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa nuoria (yli 12 vuotta täyttäneitä) potilaita hoidettaessa. Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla potilailla. Flutikasonifuroaatti-vilanterolin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Iän vaikutus flutikasonifuroaatin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan määritettiin vaiheen III tutkimuksissa keuhkohtaumataudin ja astman hoidossa. Astmapotilailla ei havaittu viitteitä iän (12–84) vaikutuksista flutikasonifuroaatin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan.

Keuhkohtaumatautipotilailla ei havaittu viitteitä iän (12–84) vaikutuksista flutikasonifuroaatin farmakokinetiikkaan, mutta vilanterolin AUC₍₀₋₂₄₎-arvo oli suurentunut (37 %) 41–84-vuotiaiden potilaiden ikäryhmässä. Iäkkäällä (84-vuotiaalla) potilaalla, jonka paino on alhainen (35 kg), vilanterolin AUC₍₀₋₂₄₎-arvon ennustetaan olevan 35 % suurempi kuin populaatioestimaatin (60-vuotias, 70 kg painava keuhkohtaumatautipotilas). Sen sijaan C_{max}-arvo oli muuttumaton. Näillä eroilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Astmapotilaiden ja keuhkohtaumatautipotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen kliinis-farmakologinen tutkimus osoitti, ettei vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) liittynyt merkittävää flutikasonifuroaatti- tai vilanterolialtistuksen suurenemista, eikä systeemisten kortikosteroidi- tai beeta₂-agonistivaikutusten voimistumista terveisiin tutkittaviin verrattuna.

Annosta ei tarvitse sovittaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa.

Hemodialyysin vaikutuksia ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A, B tai C) sairastavien potilaiden systeeminen flutikasonifuroaattialtistus suureni (enintään kominkertaiseksi AUC₍₀₋₂₄₎-arvon perusteella) terveisiin tutkittaviin verrattuna, kun flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta annettiin toistuvina annoksina 7 vuorokauden ajan. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeemisen flutikasonifuroaattialtistuksen suurenemiseen (Child-Pugh B; flutikasonifuroaatti-vilanteroli 184/22 mikrogrammaa) liittyi keskimäärin 34 %:n seerumin kortisolipitoisuuden lasku terveisiin tutkittaviin verrattuna. Annoksen suhteen normalisoitu systeeminen flutikasonifuroaattialtistus oli samanlainen kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh B tai C).

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A, B tai C) sairastavien potilaiden systeeminen vilanterolialtistus (C_{max} ja AUC) ei suurentunut merkittävästi, kun flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta annettiin toistuvina annoksina 7 vuorokauden ajan.

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteella ei ollut kliinisesti merkittäviä systeemisiä (sydämen sykkeeseen tai seerumin kaliumpitoisuuteen kohdistuvia) beeta-adrenergisia vaikutuksia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (vilanteroli, 22 mikrogrammaa) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (vilanteroli, 12,5 mikrogrammaa) sairastavia potilaita hoidettaessa verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Muut erityisryhmät

Flutikasonifuroaatin AUC₍₀₋₂₄₎-arvon estimaatit olivat itäaasialaisilla, japanilaisilla ja kaakkoisaasialaisilla astmapotilailla (12–13 % potilaista) 33–53 % suurempia kuin muissa etnisissä ryhmissä. Ei kuitenkaan havaittu viitteitä siitä, että suuremmalla systeemisellä altistuksella olisi ollut voimakkaampi vaikutus virtsasta määritettyyn 24 tunnin kortisolineritykseen tässä potilasjoukossa. Vilanterolin C_{max}-arvon ennustetaan olevan keskimäärin 220–287 % suurempi ja AUC₍₀₋₂₄₎-arvon samansuuruinen aasialaista syntyperää olevilla potilailla kuin muissa etnisissä ryhmissä. Vilanterolin suurempaan C_{max}-arvoon ei ole kuitenkaan havaittu liittyvän kliinisesti merkittäviä sydämen sykkeeseen kohdistuvia vaikutuksia.

Flutikasonifuroaatin AUC₍₀₋₂₄₎-arvon estimaatit olivat itäaasialaisilla, japanilaisilla ja kaakkoisaasialaisilla keuhkohtaumatautipotilailla (13–14 % potilaista) keskimäärin 23–30 % suurempia kuin valkoihoisilla potilailla. Ei kuitenkaan havaittu viitteitä siitä, että suuremmalla systeemisellä altistuksella olisi ollut voimakkaampi vaikutus virtsasta määritettyyn 24 tunnin kortisolineritykseen tässä potilasjoukossa. Etninen tausta ei vaikuttanut vilanterolin farmakokineettisten parametrien estimaatteihin keuhkohtaumatautipotilailla.

Sukupuoli, paino ja painoindeksi

Sukupuolen, painon tai painoindeksin (BMI) ei havaittu vaikuttavan flutikasonifuroaatin farmakokinetiikkaan vaiheen III tutkimustuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Analyysissä oli mukana 1213 astmapotilasta (naisia 712) ja 1225 keuhkohtaumatautipotilasta (naisia 392).

Sukupuolen, painon tai painoindeksin (BMI) ei havaittu vaikuttavan vilanterolin farmakokinetiikkaan 856 astmapotilaasta (naisia 500) ja 1091 keuhkohtaumatautipotilaasta (naisia 340) tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, painon eikä painoindeksin perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa havaitut flutikasonifuroaatin tai vilanterolin farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset olivat joko glukokortikoideille tai beeta₂-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia. Flutikasonifuroaatin antaminen yhdessä vilanterolin kanssa ei aiheuttanut merkittäviä uusia toksisia vaikutuksia.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Flutikasonifuroaatti

Flutikasonifuroaatti ei ollut genotoksinen standarditesteissä, eikä karsinogeeninen rottien ja hiirten koko eliniän kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaamaa altistusta AUC-arvon perusteella.

Vilanterolitrifenataatti

Vilanteroli (alfa-fenyylisinnamaattina) ja trifenylylietikkahappo eivät olleet genotoksisia geneettisissä toksisuustutkimuksissa, mikä osoittaa, ettei vilanteroli (trifenataattina) aiheuta genotoksista vaaraa ihmisille.

Vilanterolitrifenataatti aiheutti proliferatiivisia vaikutuksia naarasrottien ja -hiirten lisääntymiselimissä ja aivolisäkkeessä elinikäisissä inhalaatiotutkimuksissa, mikä vastasi muista beeta₂-agonisteista tehtyjä havaintoja. Kasvainten ilmaantuvuus ei lisääntynyt rotilla eikä hiirillä, kun altistus oli hiirillä kaksinkertainen ja rotilla 30-kertainen verrattuna ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaamaan altistukseen AUC-arvon perusteella.

Lisääntymistoksisuus

Flutikasonifuroaatti

Rotille inhalaationa yhdessä vilanterolin kanssa annetun flutikasonifuroaatin vaikutukset olivat samanlaisia kuin pelkän flutikasonifuroaatin vaikutukset.

Flutikasonifuroaatti ei aiheuttanut epämuodostumia rotille eikä kaniineille, mutta se viivästytti rottien kehitystä ja aiheutti kaniineille keskenmenoja toksisia annoksia käytettäessä. Rottien kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun altistus oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaama altistus AUC-arvon perusteella.

Vilanterolitrifenataatti

Vilanterolitrifenataatti ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Kaniineille tehdyissä inhalaatiotutkimuksissa vilanterolitrifenataatti aiheutti samanlaisia vaikutuksia kuin muidenkin beeta₂-agonistien on havaittu aiheuttavan (suulakihalkio, avoimet silmäluomet, rintalastan segmenttien yhteenkasvamisen ja raajojen taipuminen/kiertyminen virheasentoon). Ihonalaisilla annoksilla ei ollut vaikutuksia altistuksen ollessa 84 kertaa suurempi kuin ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaama altistus AUC-arvon perusteella.

Flutikasonifuroaattilla eikä vilanterolitrifenataatilla ollut haitallisia vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen, eikä pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käytönaikainen kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen: 6 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Jos inhalaattoria säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Kirjoita laitteen etiketissä varattuun tilaan päivämäärä, johon mennessä lääke on käytettävä. Päivämäärä tulisi lisätä heti, kun laite on poistettu pakkauksesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, keltainen suukappaleen suojus ja annoslaskuri. Laite on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on mukana silikageeli-kuivatusainepussi. Foliolaminaattilaatikko on suljettu repäistävällä foliokannella.

Inhalaattori on moniosainen laite, jonka valmistusaineita ovat polypropyleeni, polyetyleni (HDPE), polyoksimetyleni, polybutyleenitereftalaatti, akrylinitriilibutadieenistyreeni, polykarbonaatti ja ruostumaton teräs.

Laitteessa on kaksi alumiinifolioliuskaa, joissa on 14 tai 30 annosta.

Pakkauskoost: 14 tai 30 annosta. Monipakkaus: 3 x 30 annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.07.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 184 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhaloitava annos (suokappaleesta vapautuva annos) sisältää 184 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina). Vastaava esipakattu annos on 200 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 25 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi inhaloitu annos sisältää noin 25 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu
(Inhalaatiojauhe).

Valkoinen jauhe vaaleanharmaassa inhalaattorissa, jossa on keltainen suokappaleen suojus ja annoslaskuri.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Astma

Relvar Ellipta on tarkoitettu astman säännölliseen hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille silloin, kun lääkitys yhdistelmä lääkkeellä (pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla beeta₂-agonisteilla.
- potilaat, joiden oireet ovat jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista beeta₂-agonistia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Astma

Astmapotilaille tulee antaa Relvar Elliptaa, jonka flutikasonifuroaattivahvuus (FF) vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Lääkäreiden on hyvä tietää, että astmapotilaiden hoidossa 100 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia (FF) kerran vuorokaudessa vastaa noin 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia (FP) kahdesti vuorokaudessa, ja 200 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia (FF) kerran vuorokaudessa vastaa noin 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia (FP) kahdesti vuorokaudessa.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Relvar Elliptan aloitusannosta yksi inhalaatio 92/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa suositellaan aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille, jotka tarvitsevat pientä tai keskisuurta inhaloitavaa

kortikosteroidiannosta yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta₂-agonistiin. Ellei astman oireita saada riittävän hyvin hallintaan Relvar Ellipta -annoksella 92/22 mikrogrammaa, annoksen nostaminen tasolle 184/22 mikrogrammaa saattaa parantaa oireiden hallintaa.

Potilaiden tulee käydä säännöllisesti lääkärin arvioinnissa, jotta heidän flutikasonifuroaatti- ja vilanteroliannoksensa vahvuus pysyy optimaalisena eikä annosta muuteta neuvottelematta lääkärin kanssa. Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan.

Relvar Elliptan annosta 184/22 mikrogrammaa suositellaan aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille, jotka tarvitsevat suurempaa inhaloitavaa kortikosteroidiannosta yhdistettynä pitkävaikutteiseen beeta₂-agonistiin.

Potilaat huomaavat keuhkojen toiminnan paranemista yleensä jo 15 minuutin kuluessa Relvar Ellipta -inhalaatiosta. Potilaalle on kuitenkin kerrottava, että Relvar Elliptan säännöllinen päivittäinen käyttö on tarpeellista, jotta astman oireet pysyvät hallinnassa, ja käyttöä on jatkettava silloinkin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Nopeaan oireiden lievitykseen on käytettävä inhaloitavaa lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia, jos oireita ilmaantuu annosten välillä.

Relvar Elliptan suositeltu enimmäisannos on 184 mikrog/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa.

Alle 12-vuotiaat lapset:

Relvar Elliptan turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten astman hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Annostusta ei tarvitse muuttaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tutkimuksissa havaittiin systeemisen flutikasonifuroaattialtistuksen (sekä C_{max}- että AUC-arvon) suurenemista (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Relvar Elliptaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, sillä he saattavat olla alttiimpia kortikosteroidien systeemisille haittavaikutuksille. Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden enimmäisannos on 92/22 mikrogrammaa (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Relvar Ellipta on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Relvar Ellipta otetaan samaan aikaan päivästä joka päivä. Lääkäri päättää siitä, otetaanko annos illalla vai aamulla.

Jos annos unohtuu, seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Jos inhalaattoria säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Laitteen toimintaa ei tarvitse tarkistaa eikä sitä tarvitse saattaa käyttökuntoon millään erityisellä tavalla ennen ensimmäistä käyttökertaa. Vaiheittaisia käyttöohjeita on noudatettava.

Ellipta-laite on pakkauksessa, jonka sisällä on kuivatusainetta sisältävä pussi. Kuivatusainepussi on hävitettävä. Sitä ei saa avata, niellä, eikä sen sisältöä saa joutua hengitysteihin.

Potilasta tulee neuvoa, että pakkausta ei saa avata, ennen kuin potilas on valmis inhaloimaan annoksen.

Laite on suljettuna, kun se otetaan pois pakkauksesta. ”Käytettävä ennen -päiväys” tulisi kirjoittaa sille varattuun tilaan laitteen etiketissä. ”Käytettävä ennen -päiväys” on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää. Pakkaus voidaan hävittää avaamisen jälkeen.

Potilaiden on huuhdeltava suu vedellä inhalaation jälkeen. Vettä ei saa niellä.

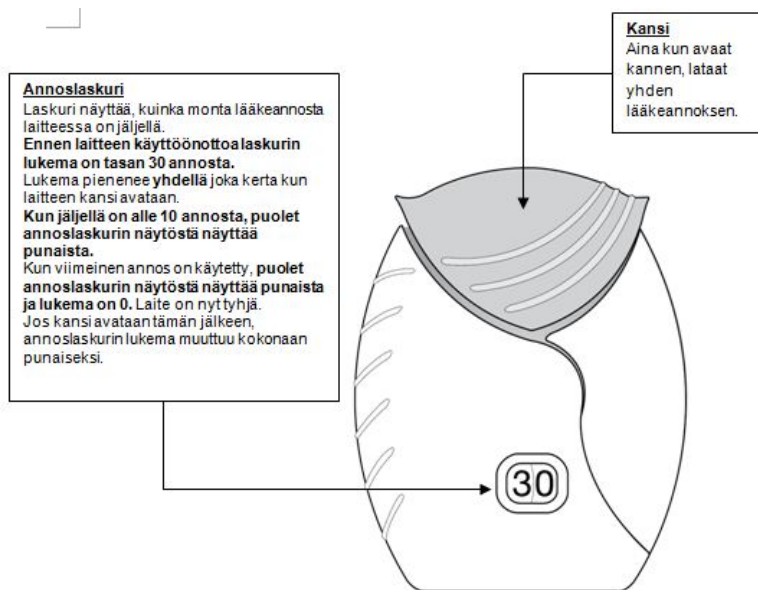
Alla olevat 30 annoksen Ellipta-laitteen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen Ellipta-laitetta (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

Käyttöohjeet

1. Lue tämä ennen kuin aloitat

Jos laitteen kansi avataan ja suljetaan lääkettä ottamatta, annos menetetään. Menetetty annos jää laitteen sisälle, mutta sitä ei voida enää käyttää.

Yhdellä inhalaatiokerralla ei voi ottaa vahingossa liikaa lääkettä eikä kaksinkertaista annosta.



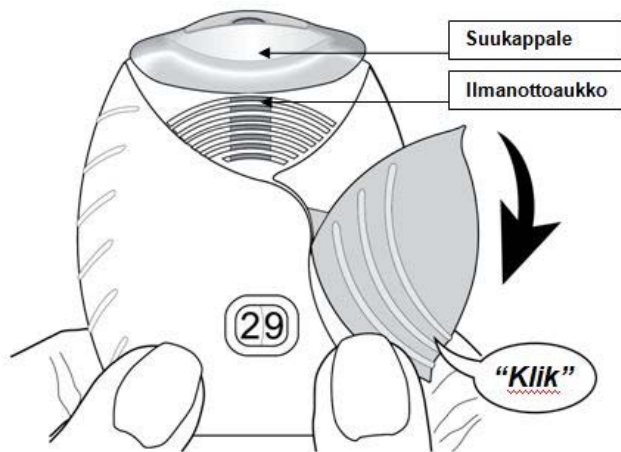
2. Annoksen valmistelu

Avaa laitteen kansi vasta, kun olet valmis inhaloimaan annoksen. **Älä ravista laitetta.**

Liu'uta kansi laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen ('klik').

Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi. Laitteen laskurin lukema pienenee yhdellä.

Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta. Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.



3. Lääkkeen ottaminen

Pidä laite poissa suun edestä ja hengitä ulos niin pitkään kuin vaivatta pystyt.

Älä hengitä laitteeseen.

Vie suukappale huulien väliin ja purista huulet sen ympärille.

Älä tuki ilmanottoaukkoja sormillasi.

Hengitä sisään tasaisesti ja syvään. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).

- Ota suukappale pois suusta.
- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.



Lääke ei välttämättä tunnu tai maistu miltään, vaikka laitetta käytetään oikein.

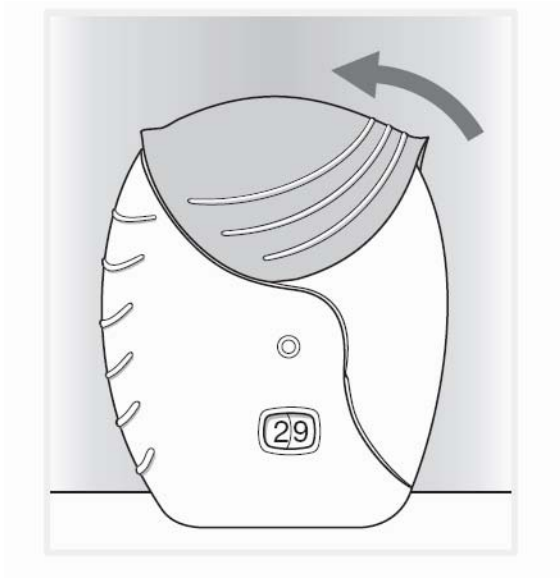
Jos haluat, voit puhdistaa suukappaleen **kuivalla paperipyyhkeellä ennen** kannen sulkemista.

4. Sulje laitteen kansi ja huuhtelee suu

Liu'uta kantta ylöspäin niin pitkälle kuin se menee, kunnes se peittää suukappaleen.

Huuhtelee suu vedellä lääkkeenoton jälkeen, älä niele.

Tämä vähentää mahdollista lääkkeen aiheuttamaa suun tai kurkun ärsytystä.



4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin vaikeutuminen

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien astmaoireiden pahenemisvaiheiden hoitoon. Akuuttien astmaoireiden ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden laukaisemiseen tarvitaan lyhytvaikutteista bronkodilataattoria. Oireiden hoitoon tarvittavien lyhytvaikutteisten bronkodilataattoreiden käytön lisääntyminen on merkki taudin vaikeutumisesta ja sen hallinnan huonontumisesta, jolloin potilaan tila vaatii lääkärin arviointia.

Astmaa sairastavien potilaiden ei pidä lopettaa flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoa ilman lääkärin valvontaa, sillä oireet saattavat uusiutua hoidon lopettamisen jälkeen.

Astmaan liittyviä haittatapahtumia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoa aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan hoitoa, mutta ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos astmaoireet eivät lievytä tai jos ne pahenevat Relvar Ellipta -hoidon aloittamisen jälkeen.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Relvar Elliptaa käytettäessä voi ilmetä paradoksaalinen bronkospasmi, jossa hengityksen vinkuna lisääntyy heti lääkkeen annon jälkeen. Tämä on hoidettava heti lyhytvaikutteisella inhaloitavalla bronkodilataattorilla. Relvar Elliptan käyttö on lopetettava heti, potilas arvioitava ja jokin muu vaihtoehtoinen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Muiden sympatomimeettien tavoin Relvar Ellipta voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten sydämen rytmihäiriöitä, esim. supraventrikulaarista takykardiaa ja sydämen lisälyöntisyyttä. Lumevalmisteeseen tutkijain tutkimuksessa, joka tehtiin keskivaikeaa keuhkohtaumatautiin sairastavilla potilailla, joilla oli sydän- ja verisuonitautihistoria tai suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, ei havaittu suurentunutta riskiä sydän- ja verisuonitapahtumiin flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta saavilla potilailla verrattuna lumevalmisteeseen. Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen käytössä on

kuitenkin noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea sydän- tai verisuonisairaus tai sydämen rytmihäiriötä, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia tai potilaita, joilla on taipumusta alhaisiin seerumin kaliumpitoisuuksiin.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettava 92/22 mikrogramman annoksia, ja heidän tilaansa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, varsinkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja. Mahdollisia kortikosteroidien systeemivaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma, sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

Erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoa potilaille, joilla on keuhkotuberkuloosi tai kroonisia tai hoitamattomia infektioita.

Näköhäiriö

Systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä.

Hyperglykemia

Veren glukoosipitoisuuden nousua on raportoitu. Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä valmistetta potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärin on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Keuhkokuume astmaa sairastavilla potilailla

Astmapotilailla keuhkokuumetta esiintyi yleisesti suuremmalla annoksella. Keuhkokuumetta tavattiin numeerisesti enemmän astmapotilailla, jotka käyttivät flutikasonifuroaatti-vilanterolia 184/22 mikrogramman annoksina, kuin potilailla, jotka saivat 92/22 mikrogramman annoksia tai lumevalmistetta (ks. kohta 4.8). Mitään riskitekijöitä ei todettu.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutikasonifuroaatti-vilanteroli ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa kliinisinä annoksina käytettynä, koska plasman lääkeainepitoisuudet ovat pieniä inhaloidun annoksen jälkeen.

Yhteisvaikutukset beetasalpaajien kanssa

Beeta₂-salpaajat voivat heikentää tai estää beeta₂-agonistien vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beeta₂-salpaajien samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei siihen ole pakottavia syitä.

Yhteisvaikutukset CYP3A4-estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli poistuvat nopeasti elimistöstä voimakkaan ensikierron metabolian aikana maksan CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Varovaisuutta on noudatettava voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsolin, ritonaviirin, kobisistaattia sisältävien valmisteiden) samanaikaisessa käytössä, koska se saattaa suurentaa systeemistä flutikasonifuroaatti- ja vilanterolialtistusta. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien haittavaikutusten suurentunut riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta. CYP3A4-yhteisvaikutustutkimus tehtiin terveille tutkittaville flutikasonifuroaatti-vilanteroliyhdistelmän (184/22 mikrogrammaa) ja voimakkaan CYP3A4-estäjän (ketokonatsoli 400 mg) toistuvilla annoksilla. Yhteiskäyttö suurensi flutikasonifuroaatin AUC₍₀₋₂₄₎-arvojen keskiarvoa 36 % ja C_{max}-arvojen keskiarvoa 33 %. Flutikasonifuroaattialtistuksen suureneminen laskee seerumin kortisolien 0–24 tunnin painotettua keskiarvoa 27 %. Yhteiskäyttö suurensi vilanterolin AUC₍₀₋₁₎-arvojen keskiarvoa 65 % ja C_{max}-arvojen keskiarvoa 22 %. Vilanterolialtistuksen suureneminen ei lisännyt beeta₂-agonistien systeemisiä vaikutuksia sydämen sykkeeseen, veren kaliumpitoisuuteen eikä QTcF-väliin.

Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli ovat molemmat P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. Kliinisiä farmakologisessa tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti vilanterolia sekä voimakasta P-gp:n ja kohtalaisen voimakasta CYP3A4:n estäjää, verapamiilia, ei havaittu merkittäviä vilanterolin farmakokinetiikkaan kohdistuvia vaikutuksia. Flutikasonifuroaattilla ja spesifisellä P-gp:n estäjällä ei ole tehty kliinisiä farmakologisia tutkimuksia.

Sympatomimeetit

Muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö (joko yksinään tai yhdistelmävalmisteissa) saattaa voimistaa flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen haittavaikutuksia. Relvar Elliptaa ei tule käyttää yhdessä muiden pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien eikä pitkävaikutteisia beeta₂-agonisteja sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta altistustasoilla, jotka eivät ole kliinisesti merkityksellisiä (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja flutikasonifuroaatin ja vilanterolitrifenataatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen käyttöä tulisi harkita raskauden aikana vain, jos hoidon odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva vaara.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa flutikasonifuroaatin tai vilanterolitrifenataatin ja/tai metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Muiden kortikosteroidien ja beeta₂-agonistien on kuitenkin havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Äidinmaitoa saavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko flutikasonifuroaatti-vilanterolihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia hedelmällisyystietoja ei ole. Eläinkokeissa flutikasonifuroaatti-vilanterolitrifenataatti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutikasonifuroaatilla tai vilanterolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa käytettiin laajojen kliinisten astma- ja keuhkohtaumatautitutkimusten tietoja. Astmaa koskevan kliinisen kehitysohjelman yhdistetyssä haittavaikutusarvioinnissa oli mukana yhteensä 7034 potilasta. Keuhkohtaumatautia koskevan kliinisen kehitysohjelman yhdistetyssä haittavaikutusarvioinnissa oli mukana yhteensä 6237 potilasta. Flutikasonifuroaatin ja vilanterolin yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky ja nenänielun tulehdus. Keuhkokuumetta ja luunmurtumia lukuun ottamatta turvallisuusprofiili oli samanlainen astma- ja keuhkohtaumatautipotilailla. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin useammin ja yleisesti keuhkokuumetta ja luunmurtumia keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus (-vaikutukset)	Yleisyys
Infektiot	Keuhkokuume* Ylähengitystieinfektio Bronkiitti Influenssa Suun ja nielun hiivasieni-infektio	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, ihottuma ja urtikaria	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky Vapina	Hyvin yleinen Harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
Sydän	Lisälyönnit Sydämentykytys Takykardia	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenänielun tulehdus Paradoksaalinen bronkospasmi Suunielun kipu Sivuontelotulehdus Nielutulehdus Nuha Yskä Dysfonia	Hyvin yleinen Harvinainen Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Selkäkipu Luunmurtumat** Lihasspasmit	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen

*, ** Katso alta valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

*Keuhkokuume (ks. kohta 4.4.)

Kahden samanlaisen, vuoden kestäneen keskivaikean tai vaikean keuhkohtaumataudin tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (bronkodilataation jälkeisen FEV₁-arvon keskiarvo seulontakäynnillä 45 % viitearvosta, keskihajonta [SD] 13 %), jossa potilailla oli pahenemisvaihe tutkimusta edeltävän vuoden aikana (n= 3255), keuhkokuumeetapausten määrät olivat 97,9/1000 potilasvuotta 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 85,7/1000 potilasvuotta 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja 42,3/1000 potilasvuotta 22 mikrog vilanteroliryhmässä. Vaikeiden keuhkokuumeetapausten määrät 1000 potilasvuotta kohden olivat vastaavasti 33,6; 35,5 ja 7,6, ja edelleen vakavien keuhkokuumeetapausten vastaavat määrät olivat 35,1/1000 potilasvuotta 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 42,9/1000 potilasvuotta 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja 12,1/1000 potilasvuotta 22 mikrog vilanterolia saaneessa ryhmässä. Kuolemaan johtaneiden keuhkokuumeetapausten altistukseen suhteutettu määrä oli 8,8 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 1,5 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja 0 22 mikrog vilanteroliryhmässä.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (SUMMIT), jossa tutkittiin keskivaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavia potilaita (bronkodilataation jälkeisen prosentuaalisen FEV₁-arvon keskiarvo seulontakäynnillä 60 %, SD 6 %), joilla oli sydän- ja verisuonitautihistoria tai suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, keuhkokuumeetapausten ilmaantuvuus oli flutikasonifuroaatti-vilanterolilla,

flutikasonifuroaatilla, vilanterolilla ja lumevalmisteella seuraava: haittatapahtumat (6 %, 5 %, 4 %, 5 %), vakavat haittatapahtumat (3 %, 4 %, 3 %, 3 %), vahvistetut hoidon aikaiset keuhkokuumeesta johtuneet kuolemantapaukset (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %). Vastaavasti altistukseen suhteutetut ilmaantuvuudet (1 000:ta potilasvuotta kohden) olivat: haittatapahtumat (39,5; 42,4; 27,7; 38,4), vakavat haittatapahtumat (22,4; 25,1; 16,4; 22,2), vahvistetut hoidon aikaiset keuhkokuumeesta johtuneet kuolemantapaukset (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

Yhdentoista astmatutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (7034 potilasta) keuhkokuumeetapausten ilmaantuvuus 1000 potilasvuotta kohden oli 18,4 184/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä, 9,6 92/22 mikrog flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä ja lumeryhmässä 8,0.

**Luunmurtumat

Kahdessa 12 kuukauden tutkimuksessa, joissa oli mukana yhteensä 3255 keuhko- ja raajojen sairastavaa potilasta, luunmurtumien kokonaisilmaantuvuus oli kaikissa hoitoryhmissä pieni, mutta se oli kaikissa Relvar Ellipta -ryhmissä suurempi (2 %) kuin pelkkää vilanterolia (22 mikrogrammaa) saaneessa ryhmässä (< 1 %). Vaikka luunmurtumia esiintyi enemmän Relvar Ellipta -ryhmissä kuin vilanterolia (22 mikrog) saaneessa ryhmässä, tyypillisiä kortikosteroidihoitoon liittyviä murtumia (esim. selkärangan kompressiomurtumia / rinta- ja lannenikamien murtumia, lonkka- ja lonkkamaljamurtumia) esiintyi < 1 %:lla potilaista sekä Relvar Ellipta- että vilanterolihoitoryhmissä.

SUMMIT-tutkimuksessa kaikkien murtumatapahtumien ilmaantuvuus oli flutikasonifuroaatti-vilanterolilla, flutikasonifuroaatilla, vilanterolilla ja lumevalmisteella 2 % kussakin hoitoryhmässä. Inhaloitavaan kortikosteroidihoitoon (ICS) yleisesti liittyviä murtumia esiintyi vähemmän kuin 1 % kussakin hoitoryhmässä. Vastaavasti altistukseen suhteutetut ilmaantuvuudet (1 000:ta potilasvuotta kohden) kaikille murtumatapahtumille olivat 13,6; 12,8; 13,2; 11,5. Inhaloitavaan kortikosteroidihoitoon yleisesti liittyvien murtumien esiintyvyys oli vastaavasti 3,4; 3,9; 2,4; 2,1.

Yhdentoista astmatutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (7034 potilasta) murtumien ilmaantuvuus oli < 1 %, ja ne olivat yleensä traumaperäisiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen yliannostus voi aiheuttaa kummastakin yksittäisestä lääkeaineesta johtuvia oireita ja löydöksiä, jotka voivat olla samankaltaisia kuin muiden beeta₂-agonistien yliannostuksen aiheuttamat oireet ja inhaloitavien kortikosteroidien tunnetut vaikutukset (ks. kohta 4.4).

Hoito

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja potilaan tilaa on seurattava tarpeen mukaan.

Sydänselktiivisten beetasalpaajien käyttöä on harkittava vain, jos vilanterolin huomattavan yliannostuksen vaikutukset ovat kliinisesti huolestuttavia eikä vastetta saada tukihoitotoimenpiteisiin. Sydänselktiivisten beetasalpaajien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ollut bronkospasmeja.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava Myrkytystietokeskuksen ohjeita, mikäli mahdollista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa, ATC-koodi: R03AK10

Vaikutusmekanismi

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli kuuluvat eri lääkeaineryhmiin (synteettinen kortikosteroidi ja selektiivinen pitkävaikutteinen beeta₂-reseptoriagonisti).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Flutikasonifuroaatti

Flutikasonifuroaatti on synteettinen trifluoroinoitu kortikosteroidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus. Tarkkaa mekanismia, jonka kautta flutikasonifuroaatti vaikuttaa astman ja keuhkohtaumataudin oireisiin, ei tunneta. Kortikosteroideilla on osoitettu olevan hyvin monenlaisia vaikutuksia useisiin solutyyppeihin (esim. eosinofiileihin, makrofageihin, lymfosyytteihin) ja välittäjäaineisiin (esim. tulehdusreaktioon osallistuviin sytokiineihin ja kemokiineihin).

Vilanterolitrifenataatti

Vilanterolitrifenataatti on selektiivinen pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti (LABA). Beeta₂-agonistien vaikuttavien aineiden, myös vilanterolitrifenataatin, farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenylaattisyklaasin stimuloitumisesta. Adenylaattisyklaasi on entsyymi, joka katalysoi adenosiinifosfaatin (ATP) muuttumista syklisteksi 3',5'-adenosiinimonofosfaatiksi (syklisteksi AMP:ksi). Syklisen AMP:n lisääntyminen johtaa keuhkoputkien sileälihaksen relaksaatioon ja hillitsee välittömän yliherkkyyssreaktion välittäjäaineiden vapautumista soluista, erityisesti syöttösoluista.

Kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta₂-agonisteilla on molekulaarisia yhteisvaikutuksia. Steroidit aktivoivat beeta₂-reseptorigeenin, mikä lisää reseptoreiden määrää ja herkkyttä, ja pitkävaikutteiset beeta₂-agonistit herkistävät glukokortikoidireseptorin steroidista riippuvalle aktivoitumiselle ja tehostavat reseptorin siirtymistä solun tumaan. Nämä synergistiset interaktiot johtavat anti-inflammatorisen vaikutuksen tehostumiseen. Tämä on osoitettu useissa astman ja keuhkohtaumataudin patofysiologian kannalta merkittävässä tulehdussoluissa *in vitro* ja *in vivo*. Keuhkohtaumatautipotilaiden perifeerisen veren mononukleaarisoluuissa havaittiin suurempi anti-inflammatorinen vaikutus flutikasonifuroaatti-vilanterolin yhdistelmällä verrattuna pelkkään flutikasonifuroaattiin pitoisuuksilla, jotka saavutetaan kliinisillä annoksilla. LABA-komponentin aiheuttama lisääntynyt anti-inflammatorinen vaikutus vastasi muilla ICS-LABA yhdistelmillä saatavaa vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Astma

Kolmessa eripituisessa vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (HZA106827, HZA106829 ja HZA106837) arvioitiin flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteiden turvallisuutta ja tehoa aikuisten ja nuorten potilaiden jatkuvaoireisen astman hoidossa. Kaikki potilaat käyttivät inhaloitavaa kortikosteroidia (ICS) joko yhdessä pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin kanssa tai ilman sitä, vähintään 12 viikon ajan ennen ensimmäistä tutkimuskäyntiä. HZA106837-tutkimuksessa kaikilla potilailla oli vähintään yksi oraalista kortikosteroidihoitoa vaativa pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana ennen ensimmäistä tutkimuskäyntiä. HZA106827-tutkimus kesti 12 viikkoa, ja siinä verrattiin flutikasonifuroaatin-vilanterolin (92/22 mikrog) [n = 201] ja flutikasonifuroaatin (FF) (92 mikrog) [n = 205] tehoa lumevalmisteeseen [n = 203]. Kaikkia valmisteita annettiin kerran vuorokaudessa. HZA106829-tutkimus kesti 24 viikkoa, ja siinä verrattiin kerran

vuorokaudessa annettujen flutikasonifuroaatin-vilanterolin (184/22 mikrog) [n = 197] ja flutikasonifuroaatin (184 mikrog) [n = 194] tehoa flutikasonipropionaattiin (FP), jota annettiin 500 mikrog kahdesti vuorokaudessa [n = 195].

HZA106827/HZA106829-tutkimuksissa ensisijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat olivat kaikkien potilaiden FEV₁-jäännösarvon (*trough*) muutos lähtötasosta (ennen bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkeannosta) hoitajakson lopussa, sekä tutkittavien alaryhmästä 0–24 tuntia annoksen jälkeen tehtyjen FEV₁:n sarjamittausten painotettu keskiarvo hoitajakson päättyessä. Tutkimuksen voimaan vaikuttava toissijainen päätetapahtuma oli hoidon aikana 24 tunnin kohtauslääkkeettömien jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasoon verrattuna. Näiden tutkimusten ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tuloksia kuvataan taulukossa 1.

Taulukko 1 – Tutkimusten HZA106827 ja HZA106829 ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tulokset

Tutkimuksen n:o	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI*-hoitoannos (mikrogrammaa)	FF/VI 184/22 1 x/vrk tai FF 184 1 x/vrk	FF/VI 184/22 1 x/vrk tai FP 500 mg 2 x/vrk	FF/VI 92/22 1 x/vrk tai FF 92 1 x/vrk
FEV₁-jäännösarvon (<i>trough</i>) muutos lähtötasosta - viimeisen havaintoarvon siirto eteenpäin (LOCF)				
Hoitojen ero	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
p-arvo	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,405	p < 0,001
(95 % CI)	(108–277)	(127–294)	(–48–120)	(87–258)
0–24 tuntia annoksesta tehtyjen FEV₁-sarjamittausten painotettu keskiarvo				
Hoitojen ero	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
p-arvo	p = 0,048	p = 0,003	p = 0,06	p < 0,001
(95 % CI)	(1–270)	(73–339)	(–5–236)	(178–426)
Kohtauslääkkeettömien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
p-arvo	p < 0,001	p = 0,067	p < 0,001	p < 0,001
(95 % CI)	(4,9–18,4)	(–0,4–13,1)	(4,3–16,8)	(13,0–25,6)
Oireettomien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
p-arvo	p = 0,010	p = 0,137	p < 0,001	p < 0,001
(95 % CI)	(2,0–14,8)	(–1,6–11,3)	(6,2–18,1)	(12,0–23,9)
Aamupäivän PEF-arvon (uloshengityksen huippuvirtausarvon) muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
p-arvo	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(95 % CI)	(22,3–41,7)	(24,8–41,1)	(7,9–21,3)	(26,5–40,0)
Iltapäivän PEF-arvon muutos lähtötasosta				
Hoitojen ero	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
p-arvo	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(95 % CI)	(22,5–38,9)	(18,0–34,3)	(5,8–18,8)	(21,7–34,8)

*FF/VI = flutikasonifuroaatti/vilanteroli

HZA106837-tutkimuksessa hoidon kesto vaihteli (24 viikosta 76 viikkoon, suurin osa potilaista sai hoitoa vähintään 52 viikon ajan). HZA106837-tutkimuksessa potilaat saivat satunnaistetusti joko flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog [n = 1009] tai flutikasonifuroaattia 92 mikrog [n = 1010] kerran vuorokaudessa. HZA106837-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen vaikeaan astman pahenemisvaiheeseen. Vaikean astman pahenemisvaiheen kriteerinä oli astman vaikeutuminen, joka vaatii vähintään 3 vuorokautta systeemistä kortikosteroidihoitoa, tai sairaalahoitoa tai käyntiä ensiapupoliklinikalla systeemistä kortikosteroidihoitoa vaatineen astman vuoksi. Toissijaisena

päätetapahtumana arvioitiin myös FEV₁-jäännösarvon (*trough*) muutoksen (lähtötilanteeseen verrattuna) korjattu keskiarvo.

HZA106837-tutkimuksessa astman vaikean pahenemisvaiheen riski oli flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog saaneilla potilailla 20 % pienempi kuin potilailla, jotka saivat pelkkää flutikasonifuroaattia 92 mikrog (vaarasuhde 0,795, $p = 0,036$; 95 %:n CI (0,642–0,985)). Astman vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä potilasta kohti vuodessa oli FF 92 mikrog -ryhmässä 0,19 (noin 1 pahenemisvaihe 5 vuoden aikana) ja flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmässä 0,14 (noin 1 pahenemisvaihe 7 vuoden aikana). Pahenemisvaiheiden lukumäärien suhde flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmän ja FF 92 mikrog -ryhmän välillä oli 0,755 (95 %:n CI: 0,603–0,945). Tämä vastaa 25 %:n vähenemistä astman vaikeiden pahenemisvaiheiden määrässä flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmässä FF 92 mikrog -ryhmään verrattuna ($p = 0,014$). Flutikasonifuroaatti-vilanterolin 24 tunnin bronkodilataatiovaikutus säilyi vuoden kestäneen hoitajakson ajan, eikä viitteitä tehon heikkenemisestä havaittu (ei takyfyliaksia). Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog paransi johdonmukaisesti FEV₁-jäännösarvoa 83–95 ml viikoilla 12, 36 ja 52 ja tutkimuksen päättyessä verrattuna FF 92 mikrog -ryhmään ($p < 0,001$; 95 %:n CI: 52–126 ml tutkimuksen päättyessä). Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog -ryhmän potilaista 44 prosentilla hoitotasapaino oli hyvä (ACQ7 $\leq 0,75$) hoidon päättyessä verrattuna 36 prosentin flutikasonifuroaatti 92 mikrog -ryhmän potilaisiin ($p < 0,001$; 95 %:n CI: 1,23–1,82).

Vertailututkimukset salmeteroli-flutikasonipropionaattivalmisteiden kanssa

Jatkuvaoireista, huonossa hoitotasapainossa olevaa astmaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla tehdyssä 24 viikon tutkimuksessa (HZA113091) annettiin flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog kerran vuorokaudessa iltaisin ja salmeteroli-flutikasonipropionaattia 50/250 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa. Molemmat hoidot paransivat keuhkojen toimintaa lähtötilanteeseen verrattuna. 0–24 tunnin FEV₁-mittausten painotettujen keskiarvojen hoitokohtaisten paranemien (lähtötasoon verrattuna) korjatut keskiarvot, 341 ml (flutikasonifuroaatti-vilanteroli) ja 377 ml (salmeteroli-flutikasonipropionaatti), osoittivat, että keuhkojen toiminta parani yleisesti 24 tunnin ajaksi molemmissa hoitoryhmissä. Korjattujen keskiarvojen ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (-37 ml, $p = 0,162$). FEV₁-jäännösarvon osalta flutikasonifuroaatti-vilanteroliryhmässä pienimmän neliösumman (LS) muutos lähtötasoon verrattuna oli 281 ml ja salmeteroli-flutikasonipropionaattiryhmässä 300 ml (korjatun keskiarvon ero, -19 ml (95 %:n CI: -0,073–0,034) ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,485$)).

Flutikasonifuroaatti-vilanterolin ja salmeteroli-flutikasonipropionaatin vertailukelpoisuutta (non-inferiority, käyttäen marginaalina -100 ml FEV₁-jäännösarvossa) tutkittiin 24 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (201378). Tutkimus tehtiin aikuisilla ja nuorilla, joilla astma oli hyvässä hoitotasapainossa 4 viikon avoimen salmeteroli-flutikasonipropionaattihoidon 50/250 mikrog kahdesti vuorokaudessa jälkeen (N = 1504). Potilaat satunnaistettiin saamaan flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrog kerran vuorokaudessa tai salmeteroli-flutikasonipropionaattia 50/250 mikrog kahdesti vuorokaudessa. Verrattuna potilaisiin, jotka saivat salmeteroli-flutikasonipropionaattia kahdesti vuorokaudessa, keuhkojen toiminta säilyi yhdenvertaisena flutikasonifuroaatti-vilanterolia kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla (ero FEV₁-jäännösarvossa +19 ml (95 %:n CI: -11–49)).

Sellaisia vertailevia tutkimuksia salmeteroli-flutikasonipropionaattiin tai muihin ICS/LABA-yhdistelmiin ei ole tehty, joissa olisi asianmukaisesti vertailtu vaikutuksia astman pahenemisvaiheisiin.

Flutikasonifuroaatti ainoana lääkkeenä

Flutikasonifuroaatin (FF) ja flutikasonipropionaatin (FP) tehoa ja turvallisuutta verrattiin 24 viikon satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa (FFA112059) jatkuvaoireista astmaa sairastavien aikuisten ja nuorten potilaiden hoidossa. Potilaat saivat flutikasonifuroaattia 92 mikrog kerran vuorokaudessa [$n = 114$] tai flutikasonipropionaattia 250 mikrog kahdesti vuorokaudessa [$n = 114$] tai lumevalmistetta [$n = 115$]. Kaikkien potilaiden oli pitänyt käyttää inhaloitavia kortikosteroideja muuttumattomalla annostuksella vähintään 4 viikon ajan ennen ensimmäistä tutkimuskäyntiä (seulontakäynti), ja pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien käyttö oli kiellettyä ensimmäistä käyntiä edeltävien 4 viikon aikana. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli tutkimuskäynnillä (ennen

bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkeannosta) mitatun FEV₁-jäännösarvon (*trough*) muutos lähtötasoon verrattuna hoitajakson päättyessä. Tutkimuksen voimaan vaikuttava toissijainen päätetapahtuma oli 24 tunnin kohtauslääkkeettömien jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasoon verrattuna 24 viikon hoitajakson aikana. 24 viikon kuluttua FEV₁-jäännösarvo oli suurentunut FF -ryhmässä 146 ml (95 %:n CI: 36–257 ml, p = 0,009) ja FP-ryhmässä 145 ml (95 %:n CI: 33–257 ml, p = 0,011) lumeryhmään verrattuna. FF suurensi 24 tunnin kohtauslääkkeettömien jaksojen osuutta 14,8 % (95 %:n CI: 6,9–22,7, p < 0,001) ja FP 17,9 % (95 %:n CI: 10,0–25,7, p < 0,001).

Allergeenialtistustutkimus

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen (92/22 mikrog) keuhkoputkia suojaavaa tehoa inhaloidun allergeenin aiheuttamaan varhaiseen ja viivästyneeseen astmareaktioon arvioitiin toistuvilla annoksilla tehdyssä nelisuuntaisessa vaihtovuoroisessa lumevertailututkimuksessa (HZA113126), jossa oli mukana lievää astmaa sairastavia potilaita. Potilaat jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta 92/22 mikrog, flutikasonifuroaattia 92 mikrog, vilanterolia 22 mikrog tai lumevalmistetta kerran vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan, minkä jälkeen tehtiin allergeenialtistus 1 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta. Allergeeninä oli pölypunkki, kissan hilse tai koivun siitepöly. Valikoima perustui yksilöllisiin seulontakokeisiin. FEV₁-sarjamittausten tuloksia verrattiin arvoihin, jotka mitattiin ennen allergeenialtistusta keittosuolaliuosinhalaation jälkeen (lähtötaso). Suurin vaikutus varhaiseen astmareaktioon oli flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteella (92/22 mikrog) pelkkään flutikasonifuroaattiin (92 mikrog) tai pelkkään vilanteroliin (22 mikrog) verrattuna. Sekä flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog että flutikasonifuroaatti 92 mikrog estivät viivästyneen astmareaktion lähes täysin pelkkään vilanteroliin verrattuna. Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog antoi merkitsevästi paremman suojan allergeenin aiheuttamaa keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta vastaan pelkkään flutikasonifuroaattiin tai vilanteroliin verrattuna 22. päivänä tehdyn metakoliinialtistuskokeen perusteella.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Relvar Elliptan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien astman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli-inhalaationa annetun flutikasonifuroaatin absoluuttinen hyötyosuus oli keskimäärin 15,2 % ja vilanterolin 27,3 %. Sekä flutikasonifuroaatin että vilanterolin oraalinen hyötyosuus oli pieni, flutikasonifuroaatin keskimäärin 1,26 % ja vilanterolin < 2 %. Ottaen huomioon pienen oraalisen hyötyosuuden, systeeminen flutikasonifuroaatti- ja vilanterolialtistus inhaloidun annoksen jälkeen johtuu pääasiassa inhaloidusta annoksesta keuhkoihin päätyvän osan imeytymisestä.

Jakautuminen

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli jakautuvat elimistössä voimakkaasti laskimoon annetun annoksen jälkeen. Flutikasonifuroaatin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaan tilan aikana on 661 litraa ja vilanterolin 165 litraa.

Sekä flutikasonifuroaatin että vilanterolin sitoutuminen punasoluihin on vähäistä. *In vitro* flutikasonifuroaatti ja vilanteroli sitoutuivat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin, flutikasonifuroaatin sitoutumisaste oli > 99,6 % ja vilanterolin 93,9 %. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vähentänyt lääkeaineiden sitoutumista plasman proteiineihin *in vitro*.

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli ovat P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. Flutikasonifuroaatti-vilanterolin ja P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö ei todennäköisesti kuitenkaan vaikuta systeemiseen flutikasonifuroaatti- tai vilanterolialtistukseen, sillä molemmat ovat hyvin imeytyviä molekyylejä.

Biotransformaatio

In vitro saatujen tietojen perusteella sekä flutikasonifuroaatin että vilanterolin metaboloituminen ihmiselimestössä tapahtuu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Flutikasonifuroaatin metaboloituminen perustuu pääasiassa S-fluorometyylikarbotioaattiryhmän hydrolysoitumiseen metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti heikentynyt kortikosteroidivaikutus. Vilanteroli metaboloituu pääasiassa O-dealkylaation kautta useiksi metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti heikentynyt β_1 - ja β_2 -agonistivaikutus.

Eliminaatio

Oraalisesti annettu flutikasonifuroaatti poistui ihmiselimestöstä pääasiassa metaboloitumalla, ja metaboliitit erittyivät lähes yksinomaan ulosteeseen. Alle 1 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyi virtsaan.

Vilanteroli poistui ihmiselimestöstä oraalisesti annetun radioaktiivisesti merkityn annoksen jälkeen pääasiassa metaboloitumalla, ja noin 70 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi metaboliitteina virtsaan ja 30 % ulosteeseen. Vilanterolin näennäinen eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa oli flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen inhaloidun kerta-annoksen jälkeen keskimäärin 2,5 tuntia. Vilanterolin kumuloitumisen efektiivinen puoliintumisaika, määritettynä inhalaationa annetuista toistuvista 25 mikrogramman vilanteroliannoksista, on astmapotilailla 16,0 tuntia ja keuhkohtaumatautipotilailla 21,3 tuntia.

Pediatriset potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa nuoria (yli 12 vuotta täyttäneitä) potilaita hoidettaessa.

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla potilailla. Flutikasonifuroaatti-vilanterolin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Iän vaikutus flutikasonifuroaatin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan määritettiin vaiheen III tutkimuksissa keuhkohtaumataudin ja astman hoidossa. Astmapotilailla ei havaittu viitteitä iän (12–84) vaikutuksista flutikasonifuroaatin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan.

Astmapotilaiden ja keuhkohtaumatautipotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen kliinisiä farmakologisia tutkimuksia osoitti, ettei vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) liittynyt merkittävää flutikasonifuroaatti- tai vilanterolialtistuksen suurenemista, eikä systeemisten kortikosteroidi- tai beeta₂-agonistivaikutusten voimistumista terveisiin tutkittaviin verrattuna.

Annosta ei tarvitse sovittaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa.

Hemodialyysin vaikutuksia ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A, B tai C) sairastavien potilaiden systeemisen flutikasonifuroaattialtistuksen suurenemista (enintään kominkertaiseksi AUC_(0–24)-arvon perusteella) terveisiin tutkittaviin verrattuna, kun flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta annettiin toistuvina annoksina 7 vuorokauden ajan. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeemisen

flutikasonifuroaattialtistuksen suurenemiseen (Child-Pugh B; flutikasonifuroaatti-vilanteroli 184/22 mikrogrammaa) liittyi keskimäärin 34 %:n seerumin kortisolipitoisuuden lasku terveisiin tutkittaviin verrattuna. Annoksen suhteen normalisoitu systeeminen flutikasonifuroaattialtistus oli samanlainen kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh B tai C).

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A, B tai C) sairastavien potilaiden systeeminen vilanterolialtistus (C_{\max} ja AUC) ei suurentunut merkittävästi, kun flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta annettiin toistuvina annoksina 7 vuorokauden ajan.

Flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteella ei ollut kliinisesti merkittäviä systeemisiä (sydämen sykkeeseen tai seerumin kaliumpitoisuuteen kohdistuvia) beeta-adrenergisia vaikutuksia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (vilanteroli, 22 mikrogrammaa) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (vilanteroli, 12,5 mikrogrammaa) sairastavia potilaita hoidettaessa verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Muut erityisryhmät

Flutikasonifuroaatin $AUC_{(0-24)}$ -arvon estimaatit olivat itäaasialaisilla, japanilaisilla ja kaakkoisaasialaisilla astmapotilailla (12–13 % potilaista) 33–53 % suurempia kuin muissa etnisissä ryhmissä. Ei kuitenkaan havaittu viitteitä siitä, että suuremmalla systeemillä altistuksella olisi ollut voimakkaampi vaikutus virtsasta määritettyyn 24 tunnin kortisolineritykseen tässä potilasjoukossa. Vilanterolin C_{\max} -arvon ennustetaan olevan keskimäärin 220–287 % suurempi ja $AUC_{(0-24)}$ -arvon samansuuruinen aasialaista syntyperää olevilla potilailla kuin muissa etnisissä ryhmissä. Vilanterolin suurempaan C_{\max} -arvoon ei ole kuitenkaan havaittu liittyvän kliinisesti merkittäviä sydämen sykkeeseen kohdistuvia vaikutuksia.

Sukupuoli, paino ja painoindeksi

Sukupuolen, painon tai painoindeksin (BMI) ei havaittu vaikuttavan flutikasonifuroaatin farmakokinetiikkaan vaiheen III tutkimustuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Analyysissä oli mukana 1213 astmapotilasta (naisia 712).

Sukupuolen, painon tai painoindeksin (BMI) ei havaittu vaikuttavan vilanterolin farmakokinetiikkaan 856 astmapotilaasta (naisia 500) tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, painon eikä painoindeksin perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa havaitut flutikasonifuroaatin tai vilanterolin farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset olivat joko glukokortikoideille tai beeta₂-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia. Flutikasonifuroaatin antaminen yhdessä vilanterolin kanssa ei aiheuttanut merkittäviä uusia toksisia vaikutuksia.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Flutikasonifuroaatti

Flutikasonifuroaatti ei ollut genotoksinen standarditesteissä, eikä karsinogeeninen rottien ja hiirten koko eliniän kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaamaa altistusta AUC-arvon perusteella.

Vilanterolitrifenataatti

Vilanteroli (alfa-fenyylisinnamaattina) ja trifenyylitikkahappo eivät olleet genotoksisia geneettisissä toksisuustutkimuksissa, mikä osoittaa, ettei vilanteroli (trifenataattina) aiheuta genotoksista vaaraa ihmisille.

Vilanterolitrifenataatti aiheutti proliferatiivisia vaikutuksia naarasrottien ja -hiirten lisääntymiselimissä ja aivolisäkkeessä elinikäisissä inhalaatiotutkimuksissa, mikä vastasi muista beeta₂-agonisteista tehtyjä

havaintoja. Kasvainten ilmaantuvuus ei lisääntynyt rotilla eikä hiirillä, kun altistus oli hiirillä kaksinkertainen ja rotilla 30-kertainen verrattuna ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaamaan altistukseen AUC-arvon perusteella.

Lisääntymistoksisuus

Flutikasonifuroaatti

Rotille inhalaationa yhdessä vilanterolin kanssa annetun flutikasonifuroaatin vaikutukset olivat samanlaisia kuin pelkän flutikasonifuroaatin vaikutukset.

Flutikasonifuroaatti ei aiheuttanut epämuodostumia rotille eikä kaniineille, mutta se viivästytti rottien kehitystä ja aiheutti kaniineille keskenmenoja toksisia annoksia käytettäessä. Rottien kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun altistus oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaama altistus AUC-arvon perusteella.

Vilanterolitrifenataatti

Vilanterolitrifenataatti ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Kaniineille tehdyissä inhalaatiotutkimuksissa vilanterolitrifenataatti aiheutti samanlaisia vaikutuksia kuin muidenkin beeta₂-agonistien on havaittu aiheuttavan (suulakihalkio, avoimet silmäluomet, rintalastan segmenttien yhteenkasvaminen ja raajojen taipuminen/kiertyminen virheasentoon). Ihonalaisilla annoksilla ei ollut vaikutuksia altistuksen ollessa 84 kertaa suurempi kuin ihmisille suositellun enimmäisannoksen aikaansaama altistus AUC-arvon perusteella.

Flutikasonifuroaattilla eikä vilanterolitrifenataatilla ollut haitallisia vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen, eikä pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käytönaikainen kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen: 6 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Jos inhalaattoria säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Kirjoita laitteen etiketissä varattuun tilaan päivämäärä, johon mennessä lääke on käytettävä. Päivämäärä tulisi lisätä heti, kun laite on poistettu pakkauksesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, keltainen suokappaleen suojus ja annoslaskuri. Laite on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on mukana silikageeli-kuivatusainepussi. Foliolaminaattilaatikko on suljettu repäistävällä foliokannella.

Inhalaattori on moniosainen laite, jonka valmistusaineita ovat polypropyleeni, polyetylenei (HDPE), polyoksimetylenei, polybutyleenitereftalaatti, akrylinitriilibutadieenistyreeni, polykarbonaatti ja ruostumaton teräs.

Laitteessa on kaksi alumiinifolioliuskaa, joissa on 14 tai 30 annosta.
Pakkauskoot: 14 tai 30 annosta. Monipakkaus: 3 x 30 annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.07.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Glaxo Operations (UK) Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road,
Barnard Castle,
County Durham, DL12 8DT
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke (Ks liite I: Valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma (RMP) tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (YKSITTÄISPAKKAUKSET)

92/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 92 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja magnesiumstearaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

14 annosta

30 annosta

1 inhalaattori, jossa 14 annosta

1 inhalaattori, jossa 30 annosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

relvar ellipta 92/22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ETIKETTI (BLUE BOX -TIEDOILLA - MONIPAKKAUS)

92/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 92 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu
flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja magnesiumstearaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

Monipakkaus: 90 annosta (3 pakkausta, kussakin 30 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/886/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

relvar ellipta 92/22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (YKSITTÄISPAKKAUS)

184/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 184 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu
flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 184 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja magnesiumstearaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

14 annosta

30 annosta

1 inhalaattori, jossa 14 annosta

1 inhalaattori, jossa 30 annosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

relvar ellipta 184/22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ETIKETTI (BLUE BOX -TIEDOILLA - MONIPAKKAUS)

184/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 184 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 184 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja magnesiumstearaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

Monipakkaus: 90 annosta (3 pakkausta, kussakin 30 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/886/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

relvar ellipta 184/22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

FOLIOLAMINAATTILAATIKKO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA – VAIN MONIPAKKAUS)

92/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 92 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja magnesiumstearaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 annosta

1 inhalaattori, jossa 30 annosta.

Monipakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/886/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

relvar ellipta 92/22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

FOLIOLAMINAATTILAATIKKO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA – VAIN MONIPAKKAUS)

184/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 184 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 184 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja magnesiumstearaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 annosta

1 inhalaattori, jossa 30 annosta

Monipakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/886/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

relvar ellipta 184/22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

FOLIOLAMINAATTILAATIKON ETIKETTI

92/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 92 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

14 annosta

30 annosta

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

FOLIOLAMINAATTILAATIKON ETIKETTI

184/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relvar Ellipta 184 mikrogrammaa / 22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu

flutikasonifuroaatti/vilanteroli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GSK logo

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

14 annosta

30 annosta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LAITTEEN ETIKETTI

92/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Relvar Ellipta 92 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe

flutikasonifuroaatti/vilanteroli

Inhalaatioon

2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa

Käytettävä ennen:

3 ERÄNUMERO

Lot

4. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

14 annosta

30 annosta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LAITTEEN ETIKETTI

184/22 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Relvar Ellipta 184 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe

flutikasonifuroaatti/vilanteroli

Inhalaatioon

2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa

Käytettävä ennen:

3. ERÄNUMERO

Lot

4 SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

14 annosta

30 annosta

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Relvar Ellipta 92 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu
Relvar Ellipta 184 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu
flutikasonifuroaatti/vilanteroli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Relvar Ellipta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Relvar Elliptaa
3. Miten Relvar Elliptaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Relvar Elliptan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Vaiheittaiset käyttöohjeet

1. Mitä Relvar Ellipta on ja mihin sitä käytetään

Relvar Ellipta sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, flutikasonifuroaattia ja vilanterolia. Relvar Elliptaa on saatavana kahtena eri vahvuutena: flutikasonifuroaatti 92 mikrogrammaa / vilanteroli 22 mikrogrammaa ja flutikasonifuroaatti 184 mikrogrammaa / vilanteroli 22 mikrogrammaa.

92/22 mikrogramman vahvuutta käytetään aikuisten **keuhkohtaumataudin (COPD) säännölliseen hoitoon** sekä aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten **astman** hoitoon.

184/22 mikrogramman vahvuutta käytetään aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten **astman** hoitoon.
184/22 mikrogramman vahvuutta ei ole hyväksytty keuhkohtaumataudin hoitoon.

Käytä Relvar Elliptaa joka päivä, eikä vain silloin kun kärsit hengitysvaikeuksista tai muista keuhkohtaumataudin tai astman oireista. Relvar Elliptaa ei tule käyttää äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkumisen lievittämiseen. Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengitettävää (inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia). Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ei ole nopeavaikutteista kohtauslääkettä.

Flutikasonifuroaatti kuuluu kortikosteroidien lääkeaineryhmään, josta käytetään myös nimitystä steroidit. Kortikosteroidit lievittävät tulehdusta. Ne vähentävät pienten keuhkoputkien turvotusta ja ärsytystä, mikä vähitellen lievittää hengitysvaikeuksia. Kortikosteroidit auttavat myös estämään astma-kohtauksia ja keuhkohtaumataudin pahenemista.

Vilanteroli kuuluu pitkävaikutteisten keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden (bronkodilataattorien) ryhmään. Se laukaisee lihassupistusta pienissä keuhkoputkissa. Tämä auttaa avaamaan hengitystiet ja helpottaa ilman kulkua sisään ja ulos. Säännöllisesti käytettynä se auttaa pitämään pienet keuhkoputket avoimina.

Kun näitä kahta vaikuttavaa ainetta käytetään yhdessä säännöllisesti, ne auttavat hengitysvaikeuksien hallinnassa enemmän kuin kumpikaan lääke yksinään.

Astma on vakava, pitkäaikainen keuhkosairaus, jossa pienet keuhkoputkia ympäröivät lihakset supistelevat (brankokonstriktio) ja keuhkoputkien limakalvo on turvonnut ja ärtynyt (tulehtunut). Oireita ovat hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa ja yskä, ja ne vaihtelevat eri ajankohtina. Relvar Elliptan on osoitettu vähentävän astman oireita ja oireiden äkillisiä pahenemisia.

Keuhkohtaumatauti eli COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) on vakava, pitkäaikainen keuhkosairaus, jossa hengitystiet ovat tulehtuneet ja paksuuntuneet. Sen aiheuttamia oireita ovat hengenahdistus, yskä, epämiellyttävät tuntemukset rintakehässä ja limaneritys keuhkoputkista. Relvar Elliptan on osoitettu vähentävän keuhkohtaumataudin äkillisiä pahenemisvaiheita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Relvar Elliptaa

Älä käytä Relvar Elliptaa

- jos olet **allerginen** flutikasonifuroaatile, vilanterolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos epäilet, **että** jokin ylläolevista koskee sinua, **älä käytä Relvar Elliptaa**, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa **ennen kuin käytät Relvar Elliptaa**:

- jos sinulla on **maksasairaus**, sillä se saattaa lisätä lääkkeen haittavaikutusten mahdollisuutta. Lääkäri rajoittaa annostasi pienempään Relvar Ellipta-vahvuuteen (92/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa), jos sinulla on keskivaikkea tai vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on **sydänvaivoja** tai **korkea verenpaine**.
- jos sinulla on keuhkotuberkuloosi tai jokin muu pitkäaikainen tai hoitamaton infektio.
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on diabetes tai korkea verensokeri.
- jos sinulla on **kilpirauhasvaivoja**.
- jos sinulla on **alhainen kaliumpitoisuus** veressä
- jos koet näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä.

Tarkista asia lääkäriltä ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua.

Kun käytät Relvar Elliptaa

- Ota yhteyttä lääkäriin, jos koet näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä.
- Ota yhteyttä lääkäriin, jos koet lisääntyntä janon tunnetta, tiheää virtsaamistarvetta tai selittämätöntä väsymystä (merkkejä korkeasta verensokerista).

Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen

Jos hengityksesi vaikeutuu tai hengityksen vinkuminen pahenee heti Relvar Ellipta -annoksen ottamisen jälkeen, **lopeta lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon**.

Keuhkokuume

Jos käytät tätä lääkettä keuhkohtaumataudin hoitoon, sinulla saattaa olla suurentunut riski sairastua keuhkokuumeeseen. Ks. kohdasta 4 oireet, joihin sinun on syytä kiinnittää huomiota, kun käytät tätä lääkettä. Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyi tällaisia oireita.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 12-vuotiaille lapsille astman hoitoon, tai minkään ikäisille lapsille tai nuorille keuhkohtaumataudin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Relvar Ellipta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jos et ole varma mitä lääkkeesi sisältää, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten tämä lääke vaikuttaa tai ne voivat todennäköisemmin altistaa haittavaikutuksille. Tällaisia lääkkeitä ovat:

- beetasalpaajat, kuten metoprololi jota käytetään **korkean verenpaineen** tai **sydänsairauden** hoitoon.
- ketokonatsoli, jota käytetään **sieni-infektioiden** hoitoon.
- ritonaviiri tai kobisistaatti, joita käytetään **HIV-infektioiden** hoitoon.
- pitkävaikutteiset beeta₂-agonistit, kuten esim. salmeteroli.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät näitä lääkkeitä. Lääkäri saattaa haluta seurata tilaasi tarkemmin, jos käytät jotakin näistä valmisteista, koska ne voivat lisätä Relvarin haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Relvar Ellipta -valmisteen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä imetyksen aikana, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Jos imetät, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen Relvar Elliptan käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

Relvar Ellipta sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

3. Miten Relvar Elliptaa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä on käytettävä

Astma

Suosittelun annos astman hoidossa on yksi inhalaatio (92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia) kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä.

Jos sinulla on vaikea astma, lääkäri saattaa määrätä sinulle yhden inhalaation vahvempaa Relvar Elliptaa (184 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia). Myös tämä lääkeannos otetaan kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä.

Keuhkohtaumatauti

Suosittelun annos keuhkohtaumataudin hoidossa on yksi inhalaatio (92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia) kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä.

Vahvempi Relvar Ellipta (184 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia) ei sovellu keuhkohtaumataudin hoitoon.

Relvar Ellipta on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Käytä Relvar Elliptaa samaan aikaan joka päivä, sillä sen vaikutus kestää 24 tuntia

On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä joka päivä lääkärin ohjeiden mukaan. Tämä auttaa sinua pysymään oireettomana koko päivän ja yön.

Relvar Elliptaa ei tule käyttää äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkumisen lievittämiseen. Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengitettävää (inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia).

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinusta tuntuu, että hengästyt tai hengityksesi vinkuu tavallista useammin, tai jos käytät nopeavaikutteista kohtauslääkettäsi tavallista enemmän.

Relvar Elliptan käyttö

Ks. yksityiskohtaiset tiedot kohdasta ”Vaiheittaiset käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen kohdan 6 jälkeen.

Relvar Elliptaa ei tarvitse saattaa käyttökuntoon millään erityisellä tavalla, ei ensimmäisellä käyttökerrallakaan.

Jos oireet eivät lieviy

Jos oireesi (hengästyneisyys, hengityksen vinkuminen, yskä) eivät lieviy tai ne pahenevat, tai jos käytät nopeavaikutteista kohtauslääkettäsi tavallista useammin:

Ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Jos käytät enemmän Relvar Elliptaa kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Relvar Elliptaa kuin lääkäri on määrännyt, keskustele asiasta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Sydämesi saattaa sykkiä normaalia nopeammin tai sinulla voi olla vapiseva olo tai päänsärkyä.

Jos olet käyttänyt valmistetta pitkän aikaa yli ohjeiden, on erittäin tärkeää, että kysyt neuvoa lääkäriltä tai apteekista. Tämä siksi, koska suuremmat Relvar Ellipta -annokset voivat vähentää elimistön omien steroidihormonien tuotantoa.

Jos unohdat käyttää Relvar Elliptaa

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos hengityksesi alkaa vinkua tai sinulle ilmaantuu hengenahdistusta tai muita astma-kohtauksen oireita, **ota nopeavaikutteista hengitettävää kohtauslääkettäsi** (esim. salbutamolia) ja ota yhteyttä lääkäriin.

Älä lopeta Relvar Elliptan käyttöä neuvottelematta lääkärin kanssa.

Käytä tätä lääkettä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Se tehoaa vain niin kauan kuin käytät sitä säännöllisesti. Älä keskeytä hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin, vaikka voitisi olisi jo parempi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Allergiset reaktiot Relvar Elliptalle ovat harvinaisia (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta).

Jos sinulla on jokin seuraavista oireista Relvar Elliptan oton jälkeen, **lopetä tämän lääkkeen käyttö ja kerro lääkärille välittömästi.**

- ihottuma (*nokkosihottuma*) tai ihon punoitus
- turvotus, pääasiassa kasvojen ja suun turvotus (*angioedeema*)

- hengityksen vinkuminen, yskä tai hengitysvaikeudet
- äkillinen heikkouden tai huimauksen tunne (joka voi johtaa pyörtymiseen tai tajuttomuuteen).

Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen

Hengitysvaikeudet välittömästi Relvar Elliptan käytön jälkeen ovat harvinaisia.

Jos hengityksesi vaikeutuu tai hengityksen vinkuminen pahenee välittömästi tämän lääkkeen käytön jälkeen, **lopetta lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

Keuhkokuume (yleinen haittavaikutus, näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista oireista, kun käytät Relvar Elliptaa – ne voivat olla keuhkokuumeen oireita:

- kuume tai vilunväristykset
- lisääntynyt limaneritys, liman värin muuttuminen
- yskän tai hengitysvaikeuksien paheneminen

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- päänsärky
- nuhakuume

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- hiivasieni-infektion aiheuttamia aristavia, koholla olevia läiskiä suussa tai kurkussa (*sammis*). Suun huuhteleminen vedellä heti Relvar Ellipta -annoksen ottamisen jälkeen voi auttaa estämään tämän haittavaikutuksen.
- keuhkoputkitulehdus (*bronkiitti*)
- nenän sivuonteloiden tai kurkun infektio
- flunssa (influenssa)
- suun takaosan ja kurkun kipu ja ärsytys
- poskiontelotulehdus
- nenän kutina, vuotaminen tai tukkoisuus
- yskä
- äänen muutokset
- luiden haurastuminen, joka voi johtaa luunmurtumiin
- mahakipu
- selkäkipu
- kuume
- nivelkipu
- lihasspasmit.

Melko harvinainen haittavaikutus

Tätä saattaa esiintyä **enintään yhdellä potilaalla sadasta:**

- epäsäännöllinen sydämen syke
- näön hämärtyminen
- veren sokeritason nousu (*hyperglykemia*).

Harvinainen haittavaikutus

Tätä saattaa esiintyä **enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:**

- nopeampi sydämen syke (*takykardia*)
- tietoisuus sydämen sykkeestä (*sydämentykytys*)
- vapina
- levottomuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Relvar Elliptan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä inhalaattori suljetussa pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi ja poista laite pakkauksesta vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Kun pakkaus on avattu, laitetta voidaan käyttää enintään 6 viikkoa. Aika alkaa siitä päivästä, kun pakkaus on avattu. Kirjoita laitteen etiketissä varattuun tilaan päivämäärä, johon mennessä lääke on heitettävä pois. Päivämäärä tulisi lisätä heti, kun laite on poistettu pakkauksesta.

Jos säilytät inhalaattoria jääkaapissa, **anna sen lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan** ennen käyttöä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Relvar Ellipta sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat flutikasonifuroaatti ja vilanteroli.
- 92/22 mikrog: yksi inhaloitu annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).
- 184/22 mikrog: yksi inhaloitu annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 184 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ellipta-laite on vaaleanharmaa inhalaattori, jossa on keltainen suukappaleen suojus ja annoslaskuri. Laite on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on repäistävä foliokansi. Foliolaminaattilaatikko sisältää kosteutta vähentävän kuivatusainepussin. Heitä kuivatusainepussi pois, kun olet avannut laminaattilaatikon kannen – älä syö tai hengitä sitä. Laitetta ei tarvitse säilyttää foliolaminaattilaatikossa, kun se on avattu.

Inhalaattorissa on kaksi alumiinifolioliuskaa, joissa on 14 tai 30 annosta. Monipakkaukset sisältävät 3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ
Iso-Britannia

Glaxo Operations (UK) Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Harmire Road,
Barnard Castle,
County Durham, DL12 8DT
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

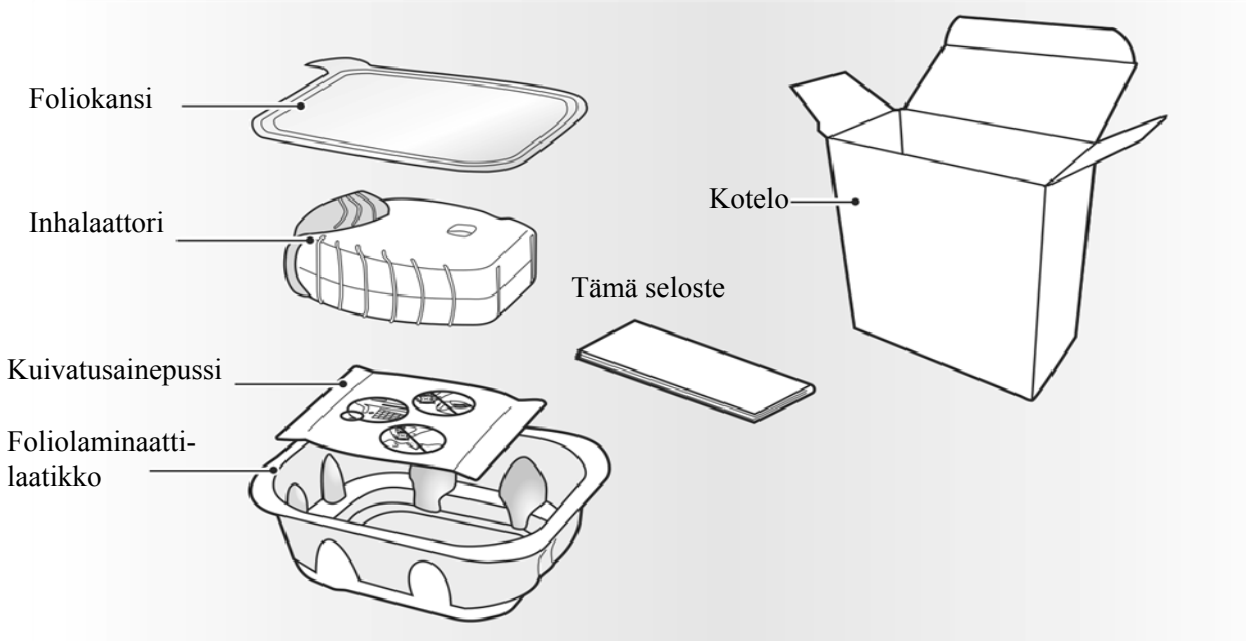
<http://www.ema.europa.eu/>.

Vaiheittaiset käyttöohjeet

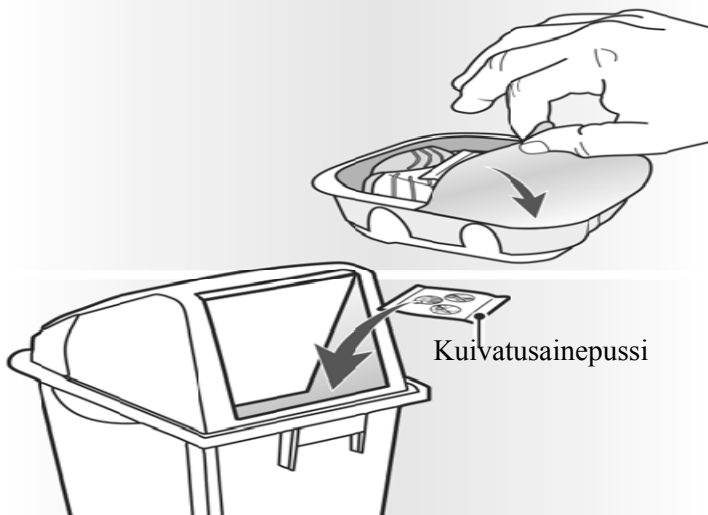
Mikä Ellipta-inhalaattori on?

Kun käytät Ellipta-inhalaattoria ensimmäistä kertaa, sinun ei tarvitse tarkistaa, että laite toimii oikein, eikä sitä tarvitse millään tavalla valmistella käyttökuntoon. Noudata vain näitä vaiheittaisia käyttöohjeita.

Relvar Ellipta-inhalaattorin kotelo sisältää



Inhalaattori on foliolaminaattilaatikossa. **Älä avaa foliolaminaattilaatikkoa ennen kuin olet valmis ottamaan lääkeannoksen.** Kun olet valmis käyttämään inhalaattoria, irrota foliokansi avataksesi foliolaminaattilaatikon. Foliolaminaattilaatikko sisältää kosteutta vähentävän **kuivatusainepussin**. Heitä tämä kuivatusainepussi pois – älä avaa, syö äläkä hengitä sitä.



Inhalaattori on suljettuna, kun otat sen pois foliolaminaattilaatikosta. **Älä avaa inhalaattoria ennen kuin olet valmis ottamaan lääkeannoksen.** Kirjoita ”Käytettävä ennen -päiväys” sille varattuun tilaan laitteen etiketissä, kun pakkaus on avattu. ”Käytettävä ennen -päiväys” on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää. Pakkaus voidaan hävittää avaamisen jälkeen.

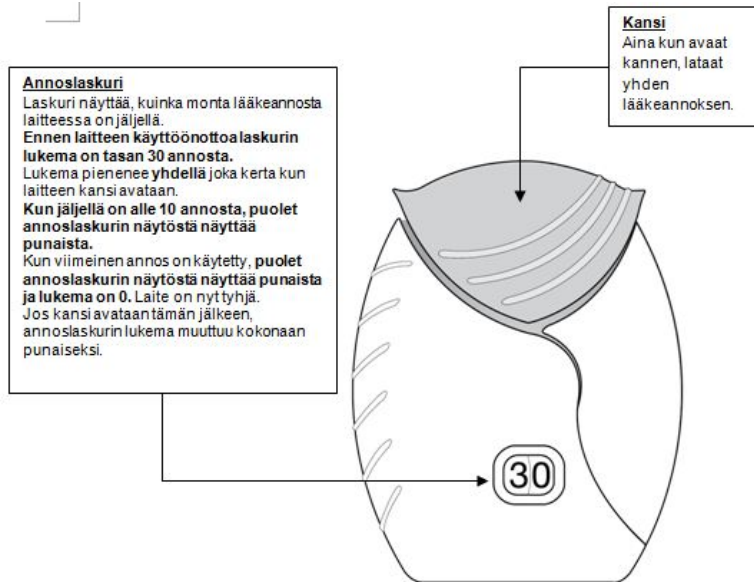
Alla olevat 30 annoksen Ellipta-laitteen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen Ellipta-laitetta (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

1. Lue tämä ennen kuin aloitat

Jos avaat ja suljet laitteen kannen ottamatta lääkettä, menetät yhden annoksen.

Menetetty annos jää laitteen sisälle, mutta sitä ei voi enää käyttää.

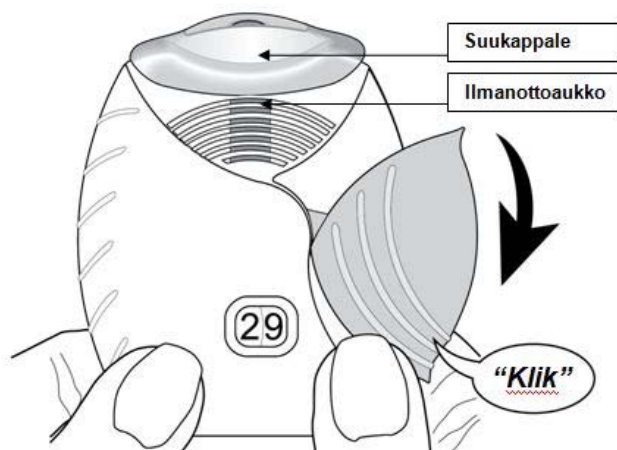
Yhdellä hengenvedolla (inhalaatiolla) ei voi ottaa vahingossa ylimääräistä tai kaksinkertaista annosta.



2. Valmistele annos

Avaa kansi vasta, kun olet valmis ottamaan annoksen. Älä ravista laitetta.

- Liu'uta kansi laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen ('klik').



Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi.

Laitteen laskurin lukema pienenee yhdellä.

- Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen ("klik") jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta. Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.

3. Lääkkeen ottaminen

- **Pidä laite poissa suun edestä ja hengitä ulos niin pitkään kuin vaivatta pystyt.**
Älä hengitä laitteeseen.
- **Vie suukappale huulien väliin ja purista huulet sen ympärille.**
Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi.



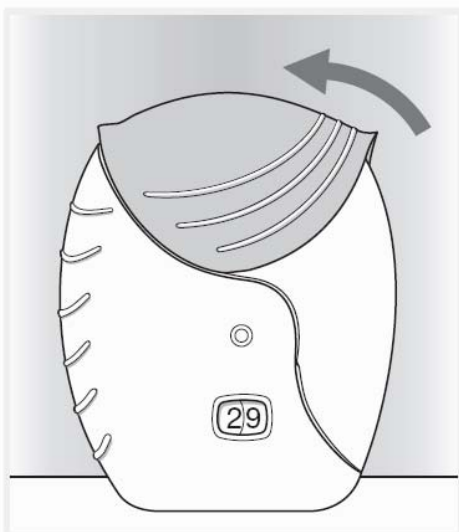
- **Hengitä sisään tasaisesti ja syvään. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).**
- **Ota suukappale pois suusta.**
- **Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.**

Lääke ei välttämättä tunnu tai maistu miltään, vaikka käytätkin laitetta oikein.

Jos haluat, voit puhdistaa suukappaleen **kuivalla paperipyyhkeellä ennen** kannen sulkemista.

4. Sulje laite ja huuhtelee suu

- **Liu'uta kantta ylöspäin niin pitkälle kuin se menee, kunnes se peittää suukappaleen.**



- **Huuhtelee suu vedellä lääkkeenoton jälkeen, älä niele.**

Tämä vähentää mahdollista lääkkeen aiheuttamaa suun tai kurkun ärsytystä.