

**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 laktoosimonohydraattia.

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 beeta<sub>2</sub>-agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla.
- potilaat, joiden oireet ovat jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia.

#### Keuhkohtaumatauti (COPD)

Relvar Ellipta on tarkoitettu sellaisten keuhkohtaumatautia sairastavien aikuisten oireenmukaiseen hoitoon, joiden FEV<sub>1</sub> 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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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.

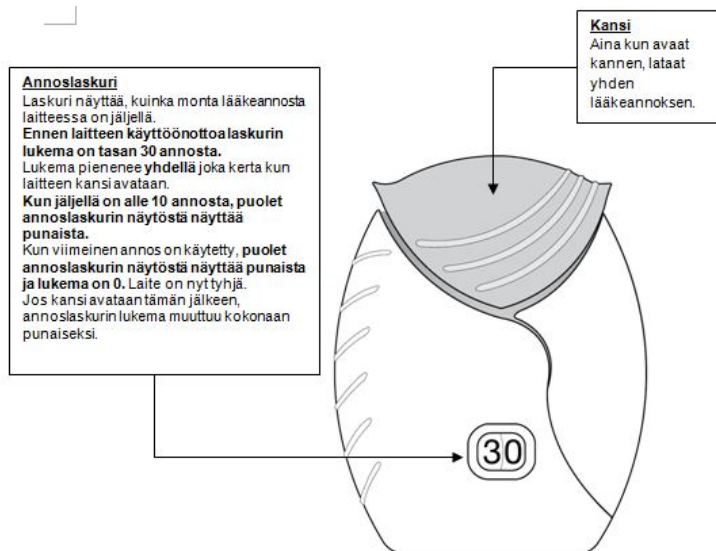
Alla olevat 30 annoksen Ellipta-laitteen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen Ellipta-laitetta (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

## **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.



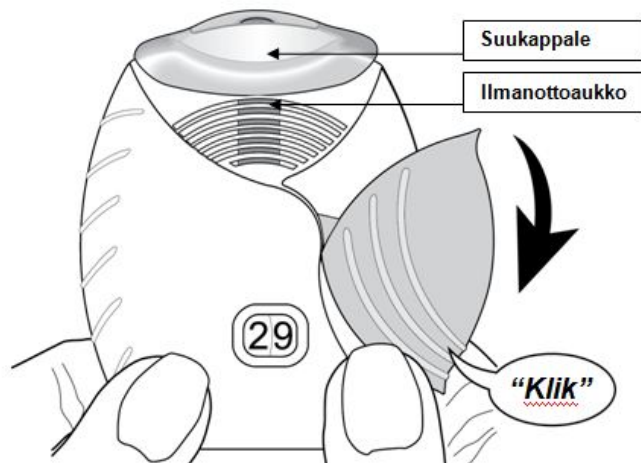
## 2. Annoksen valmistelu

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.

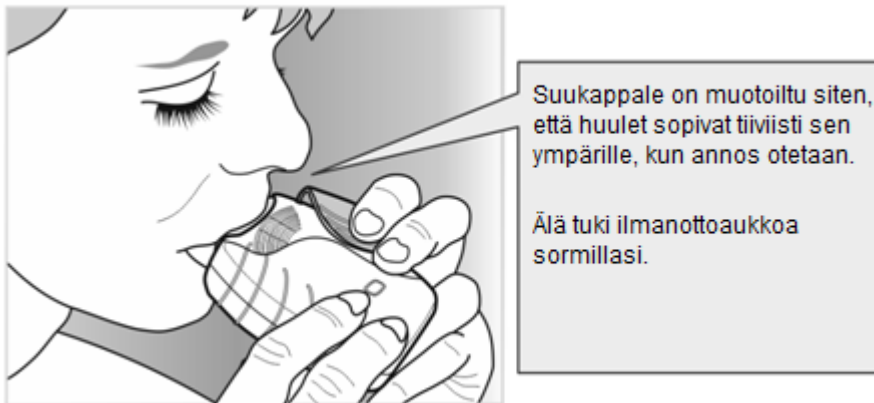
Älä hengitä laitteeseen.

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 miltään, vaikka laitetta käytetään oikein.

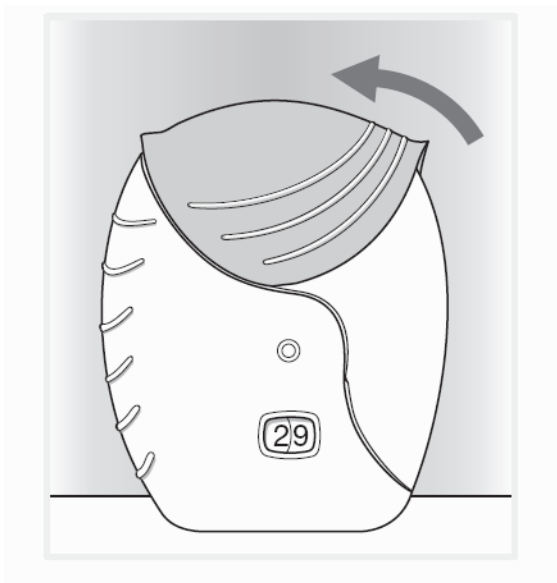
Jos haluat, voit puhdistaa suukappaleen **kuivalla paperipyyhkeellä ennen** kannen sulkemista.

#### 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, inihäiriöt, 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.

Luotettava 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

Beeta<sub>2</sub>-salpaajat voivat heikentää tai estää beeta<sub>2</sub>-agonistien vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beeta<sub>2</sub>-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<sub>(0-24)</sub>-arvojen keskiarvoa 36 % ja C<sub>max</sub>-arvojen keskiarvoa 33 %. Flutikasonifuroaattialtistuksen suureneminen laski seerumin kortisolin 0–24 tunnin painotettua keskiarvoa 27 %. Yhteiskäyttö suurensi vilanterolin AUC<sub>(0-1)</sub>-arvojen keskiarvoa 65 % ja C<sub>max</sub>-arvojen keskiarvoa 22 %. Vilanterolialtistuksen suureneminen ei lisännyt beeta<sub>2</sub>-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. Kliinifarmakologisessa 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 kliinis-farmakologisia tutkimuksia.

### Sympatomimeetit

Muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö (joko yksinään tai yhdistelmävalmisteissa) saattaa voimistaa flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen haittavaikutuksia. Relvar Elliptaa ei tule käyttää yhdessä muiden pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien eikä pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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 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.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus (-vaikutukset)</b>	<b>Yleisyys</b>
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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus (-vaikutukset)</b>	<b>Yleisyys</b>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenänielun tulehdus Suunielun kipu Sivuontelotulehdus Nielutulehdus Nuha Yskä Dysfonia Paradoksaalinen bronkospasmi	Hyvin yleinen Yleinen      Harvinainen
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 FEV<sub>1</sub>-arvon keskiarvo seulontakäynnillä 45 % viitearvosta, keskihajonta [SD] 13 %), jossa potilailla oli pahenemisvaihe tutkimusta edeltävän vuoden aikana (n= 3 255), keuhkokuumeetapausten 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 keuhkokuumeetapausten määrät 1 000 potilasvuotta kohden olivat vastaavasti 33,6; 35,5 ja 7,6, ja edelleen vakavien keuhkokuumeetapausten 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 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 FEV<sub>1</sub>-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) keuhkokuumeetapausten 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 beeta<sub>2</sub>-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.

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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonisti (LABA).

Beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonisteilla on molekulaarisia yhteisvaikutuksia. Steroidit aktivoivat beeta<sub>2</sub>-reseptorigeenin, mikä lisää reseptoreiden määrää ja herkkyyttä, ja pitkävaikutteiset beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-jäännösarvon (*trough*) muutos lähtötasosta (ennen bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkeannosta) hoitojakson lopussa, sekä tutkittavien alaryhmästä 0–24 tuntia annoksen jälkeen tehtyjen FEV<sub>1</sub>:n sarjamittausten painotettu keskiarvo hoitojakson 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
<b>FEV<sub>1</sub>-jäännösarvon (<i>trough</i>) muutos lähtötasosta - viimeisen havaintoarvon siirto eteenpäin (LOCF)</b>				
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)
<b>0–24 tuntia annoksesta tehtyjen FEV<sub>1</sub>-sarjamittausten painotettu keskiarvo</b>				
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)
<b>Kohtauslääkkeettömien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta</b>				
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)
<b>Oireettomien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta</b>				
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)
<b>Aamupäivän PEF-arvon (uloshengityksen huippuvirtausarvon) muutos lähtötasosta</b>				
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)
<b>Iltapäivän PEF-arvon muutos lähtötasosta</b>				
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 FEV<sub>1</sub>-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 takyfyllaksiaa). Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog paransi johdonmukaisesti FEV<sub>1</sub>-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 ≤ 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 lähtötalanteeseen verrattuna. 0–24 tunnin FEV<sub>1</sub>-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 merkitsevää (-37 ml, p = 0,162). FEV<sub>1</sub>-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 merkitsevää (p = 0,485)).

Flutikasonifuroaatti-vilanterolin ja salmeteroli-flutikasonipropionaatin vertailukelpoisuutta (non-inferiority, käyttäen marginaalina -100 ml FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonistien käyttö oli kiellettyä ensimmäistä käyntiä edeltävien 4 viikon aikana. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli tutkimuskäynnillä (ennen bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkeannosta) mitatun FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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. Allergeenina oli pölypunkki, kissan hilse tai koivun siitepöly. Valikoima perustui yksilöllisiin seulontakokeisiin. FEV<sub>1</sub>-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.

*Tutkimus, jossa selvitettiin keuhkoputkia suojaavia vaikutuksia ja vaikutuksia hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin (HPA-akseli) toimintaan*

Flutikasonifuroaatin keuhkoputkia suojaavia vaikutuksia ja vaikutuksia HPA-akselin toimintaan flutikasonipropionaattiin tai budesonidiin verrattuna arvioitiin nousevaa annosta käyttävässä, lumekontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (203162). Tutkimukseen osallistui 54 aikuista astmapotilasta, joilla oli todettu hengitysteiden hyperreaktiivisuus ja FEV<sub>1</sub> ≥ 65 % viitearvosta. Potilaat satunnaistettiin yhteen tai kahteen hoitojaksoon, joissa annosta nostettiin viisi kertaa 7 vuorokauden ajaksi flutikasonifuroaatilla (25, 100, 200, 400, 800 mikrogrammaa/vuorokaudessa), flutikasonipropionaatilla (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogrammaa/vuorokaudessa), budesonidilla (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogrammaa/vuorokaudessa) tai lumelääkkeellä. Jokaisen hoitojakson jälkeen arvioitiin keuhkoputkia suojaavaa vaikutusta mittaamalla hengitysteiden hyperreaktiivisuutta adenosini-5'-monofosfaatti (AMP) -altistuksessa (provosoiva konsentraatio, joka aiheuttaa FEV<sub>1</sub>:ssä ≥ 20 % vähenemän [AMP PC20]) sekä 24 tunnin painotetun keskimääräisen plasman kortisolin keskiarvo.

Astman hoitoon hyväksytyillä terapeuttisilla annosalueilla AMP PC20 (mg/ml) ja kortisolin supressio (%) olivat 81–116 mg/ml ja 7–14 % flutikasonifuroaatilla (100–200 mikrogrammaa/vuorokaudessa), 20–76 mg/ml ja 7–50 % flutikasonipropionaatilla (200–2000 mikrogrammaa/vuorokaudessa) ja 24–54 mg/ml ja 13–44 % budesonidilla (400–1600 mikrogrammaa/vuorokaudessa).

### Keuhkohtaumatauti

Keuhkohtaumatautia koskevaan kliiniseen kehitysohjelmaan kuului yksi 12 viikon (HZC113107), kaksi 6 kuukauden (HZC112206, HZC112207), kaksi vuoden (HZC102970, HZC102871) 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*

HZC112206 ja HZC112207 olivat 24 viikon satunnaistettuja kaksoissokkoutettuja rinnakkaisryhmissä tehtyjä lumevertailututkimuksia, joissa yhdistelmävalmisteen tehoa verrattiin pelkän vilanterolin ja pelkän flutikasonifuroaatin tehoon ja lumevalmisteseen. HZC112206-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. HZC112207-tutkimuksessa flutikasonifuroaatti-vilanterolin 92/22 mikrog [n = 204] ja flutikasonifuroaatti-vilanterolin 184/22 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, FEV<sub>1</sub>/FVC-suhde enintään 0,70 salbutamolin jälkeen, FEV<sub>1</sub> enintään 70 % viitearvosta salbutamolin jälkeen ja hengenahdistusta mittaava





**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)
<b>Kohtalaiset ja vaikeat pahenemisvaiheet</b>						
Vuotuinen määrä, korjattu keskiarvo	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Suhde vilanteroliin 95 % CI		0,79 (0,64–0,97)		0,66 (0,54–0,81)		0,73 (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 95 % CI		0,24 (0,03–0,41)		0,36 (0,20–0,48)		0,30 (0,18–0,41)
Aika ensimmäiseen pahenemis- vaiheeseen: Vaarasuhde (HR) (95 % CI) riskin pienene- minen, % p-arvo		0,80 (0,66–0,99) 20 0,036		0,72 (0,59–0,89) 28 0,002		0,76 (0,66–0,88) 24 p < 0,001

Viikolla 52 tehdyssä HZC102970- ja HZC102871-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä havaittiin paranemista FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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, epästabiili rasisusrintakipu tai TIA-kohtaus).

Ennen satunnaistamista tutkittavien oli keskeytettävä aikaisemmat lähtötilanteessa käytössä olleet keuhkohtaumatautilääkityksensä, 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 mikrogrammaa, flutikasonifuroaattia 92 mikrogrammaa, vilanterolia 22 mikrogrammaa tai lumevalmistettä. Hoito kesti keskimäärin 1,7 vuotta (SD = 0,9 vuotta).

Tutkittavat sairastivat keskivaikeaa keuhkohtaumatautia (bronkodilataation jälkeisen prosentuaalisen FEV<sub>1</sub>-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  $\geq 1$  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 vilanterolista (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 vilanterolista (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 FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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 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 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  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -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<sub>(0-24)</sub>-arvo oli suurentunut (37 %) 41–84-vuotiaiden potilaiden ikäryhmässä. Iäkkäällä (84-vuotiaalla) potilaalla, jonka paino on alhainen (35 kg), vilanterolin AUC<sub>(0-24)</sub>-arvon ennustetaan olevan 35 % suurempi kuin populaatioestimaatin (60-vuotias, 70 kg painava keuhkohtaumatautipotilas). Sen sijaan C<sub>max</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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<sub>(0-24)</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>(0-24)</sub>-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<sub>max</sub>-arvon ennustetaan olevan keskimäärin 220–287 % suurempi ja AUC<sub>(0-24)</sub>-arvon samansuuruinen aasialaista syntyperää olevilla potilailla kuin muissa etnisissä ryhmissä. Vilanterolin suurempaan C<sub>max</sub>-arvoon ei ole kuitenkaan havaittu liittyvän kliinisesti merkittäviä sydämen sykkeeseen kohdistuvia vaikutuksia.

Flutikasonifuroaatin AUC<sub>(0-24)</sub>-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 farmakokineetiikkaan 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 farmakokineetiikkaan 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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonisteista tehtyjä havaintoja. Kasvainten ilmaantuvuus ei lisääntynyt rotilla eikä hiirillä, kun altistus oli hiirillä 1,2-kertainen 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 beeta<sub>2</sub>-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 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 suojustus 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), polyoksimetyyleeni, polybutyleenitereftalaatti, akryylinitriilibutadieenistyreeni, 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**

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 laktoosimonohydraattia.

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 beeta<sub>2</sub>-agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) on tarkoituksenmukaista:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja ”tarvittaessa” inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla.
- potilaat, joiden oireet ovat jo riittävästi hallinnassa käytettäessä sekä inhaloitavaa kortikosteroidia että pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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<sub>max</sub>- 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 lämmitettyä 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.

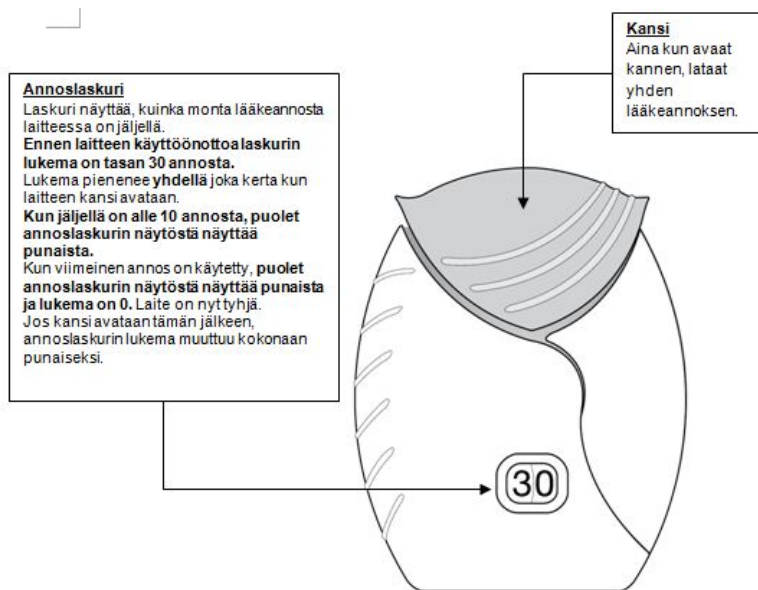
Alla olevat 30 annoksen Ellipta-laitteen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen Ellipta-laitetta (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

## 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.



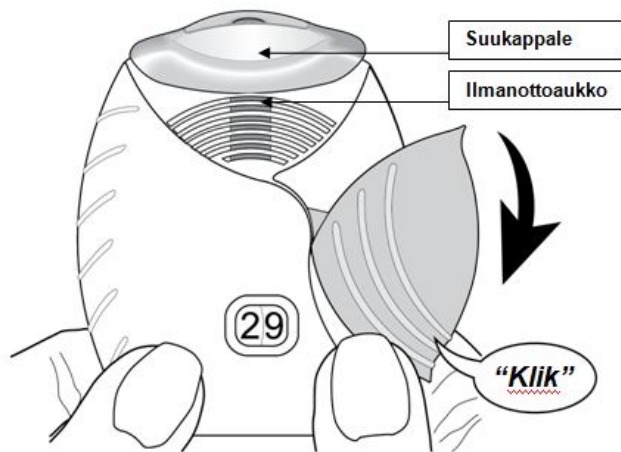
### 2. Annoksen valmistelu

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.

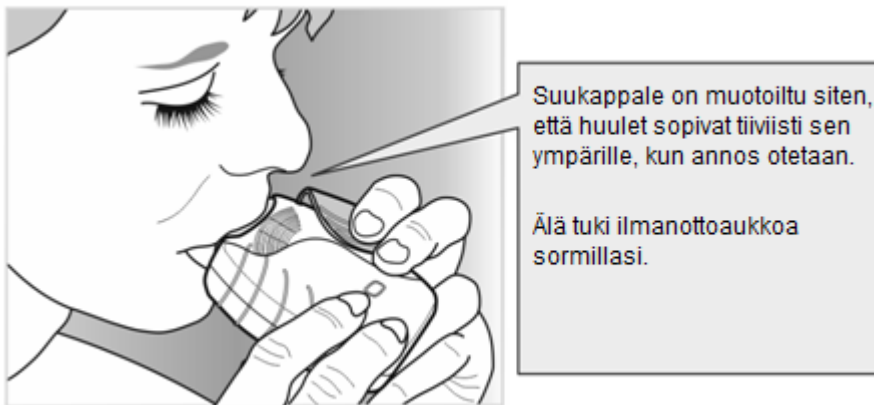
Älä hengitä laitteeseen.

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.

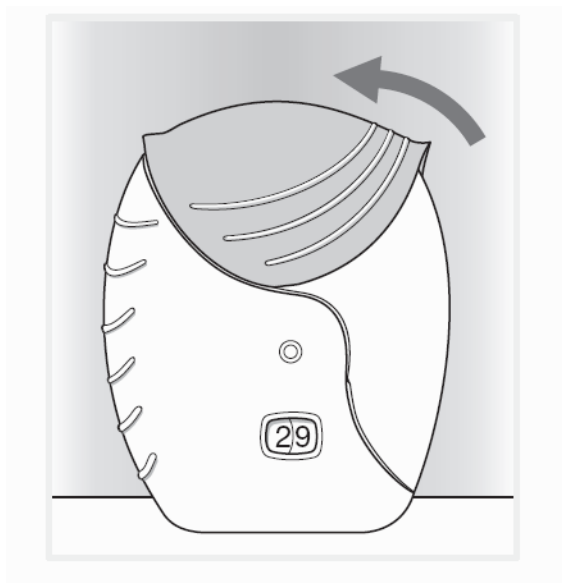
Jos haluat, voit puhdistaa suukappaleen **kuivalla paperipyyhkeellä ennen** kannen sulkemista.

### 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. Lumekontrolloidussa 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.

Luotettava näyttö keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärinen 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

Beeta<sub>2</sub>-salpaajat voivat heikentää tai estää beeta<sub>2</sub>-agonistien vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beeta<sub>2</sub>-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<sub>(0-24)</sub>-arvojen keskiarvoa 36 % ja C<sub>max</sub>-arvojen keskiarvoa 33 %. Flutikasonifuroaattialtistuksen suureneminen laski seerumin kortisolin 0–24 tunnin painotettua keskiarvoa 27 %. Yhteiskäyttö suurensi vilanterolin AUC<sub>(0-1)</sub>-arvojen keskiarvoa 65 % ja C<sub>max</sub>-arvojen keskiarvoa 22 %. Vilanterolialtistuksen suureneminen ei lisännyt beeta<sub>2</sub>-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. Kliinis-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 kliinis-farmakologisia tutkimuksia.

## Sympatomimeetit

Muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö (joko yksinään tai yhdistelmävalmisteissa) saattaa voimistaa flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmisteen haittavaikutuksia. Relvar Elliptaa ei tule käyttää yhdessä muiden pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien eikä pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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 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.



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

\*, \*\* Katso alta valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

\*Keuhkokuume (ks. kohta 4.4.)

Kahden samanlaisen, vuoden kestäneen keskivaikean tai vaikean keuhkohtaumataudin tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (bronkodilataation jälkeisen FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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) keuhkokuumetapausten 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 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 (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 beeta<sub>2</sub>-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.

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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonisti (LABA). Beeta<sub>2</sub>-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 yliherkkyysoireyksen välittäjäaineiden vapautumista soluista, erityisesti syöttösoluista.

Kortikosteroideilla ja pitkävaikutteisilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla on molekulaarisia yhteisvaikutuksia. Steroidit aktivoivat beeta<sub>2</sub>-reseptorigeenin, mikä lisää reseptoreiden määrää ja herkkyyttä, ja pitkävaikutteiset beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-jäännösarvon (*trough*) muutos lähtötasosta (ennen bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkeannosta) hoitajakson lopussa, sekä tutkittavien alaryhmästä 0–24 tuntia annoksen jälkeen tehtyjen FEV<sub>1</sub>: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
<b>FEV<sub>1</sub>-jäännösarvon (<i>trough</i>) muutos lähtötasosta - viimeisen havaintoarvon siirto eteenpäin (LOCF)</b>				
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)
<b>0–24 tuntia annoksesta tehtyjen FEV<sub>1</sub>-sarjamittausten painotettu keskiarvo</b>				
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)
<b>Kohtauslääkkeettömien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta</b>				
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)
<b>Oireettomien 24 tunnin jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasosta</b>				
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)
<b>Aamupäivän PEF-arvon (uloshengityksen huippuvirtausarvon) muutos lähtötasosta</b>				
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)
<b>Iltapäivän PEF-arvon muutos lähtötasosta</b>				
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 FEV<sub>1</sub>-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 takyfylassiaa). Flutikasonifuroaatti-vilanteroli 92/22 mikrog paransi johdonmukaisesti FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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,  $p = 0,162$ ). FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonistien käyttö oli kiellettyä ensimmäistä käyntiä edeltävien 4 viikon aikana. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli tutkimuskäynnillä (ennen

bronkodilataatiokoetta ja ennen lääkennosta) mitatun FEV<sub>1</sub>-jäännösarvon (*trough*) muutos lähtötasoon verrattuna hoitojakson päättyessä. Tutkimuksen voimaan vaikuttava toissijainen päätetapahtuma oli 24 tunnin kohtauslääkkeettömien jaksojen prosentuaalisen osuuden muutos lähtötasoon verrattuna 24 viikon hoitojakson aikana. 24 viikon kuluttua FEV<sub>1</sub>-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. FEV<sub>1</sub>-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.

### *Tutkimus, jossa selvitettiin keuhkoputkia suojaavia vaikutuksia ja vaikutuksia hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin (HPA-akseli) toimintaan*

Flutikasonifuroaatin keuhkoputkia suojaavia vaikutuksia ja vaikutuksia HPA-akselin toimintaan flutikasonipropionaattiin tai budesonidiin verrattuna arvioitiin nousevaa annosta käyttävässä, lumekontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (203162). Tutkimukseen osallistui 54 aikuista astmapotilasta, joilla oli todettu hengitysteiden hyperreaktiivisuus ja FEV<sub>1</sub> ≥ 65 % viitearvosta. Potilaat satunnaistettiin yhteen tai kahteen hoitojaksoon, joissa annosta nostettiin viisi kertaa 7 vuorokauden ajaksi flutikasonifuroaatilla (25, 100, 200, 400, 800 mikrogrammaa/vuorokaudessa), flutikasonipropionaatilla (50, 200, 500, 1000, 2000 mikrogrammaa/vuorokaudessa), budesonidilla (100, 400, 800, 1600, 3200 mikrogrammaa/vuorokaudessa) tai lumelääkkeellä. Jokaisen hoitojakson jälkeen arvioitiin keuhkoputkia suojaavaa vaikutusta mittaamalla hengitysteiden hyperreaktiivisuutta adenosini-5'-monofosfaatti (AMP) -altistuksessa (provosoiva konsentraatio, joka aiheuttaa FEV<sub>1</sub>:ssä ≥ 20 % vähenemän [AMP PC20]) sekä 24 tunnin painotetun keskimääräisen plasman kortisolin keskiarvo.

Astman hoitoon hyväksytyillä terapeuttisilla annosalueilla AMP PC20 (mg/ml) ja kortisolin supressio (%) olivat 81–116 mg/ml ja 7–14 % flutikasonifuroaatilla (100–200 mikrogrammaa/vuorokaudessa), 20–76 mg/ml ja 7–50 % flutikasonipropionaatilla (200–2000 mikrogrammaa/vuorokaudessa) ja 24–54 mg/ml ja 13–44 % budesonidilla (400–1600 mikrogrammaa/vuorokaudessa).

### 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 ihmiselimistössä 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  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -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.

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 beeta<sub>2</sub>-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<sub>(0-24)</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>(0-24)</sub>-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<sub>max</sub>-arvon ennustetaan olevan keskimäärin 220–287 % suurempi ja AUC<sub>(0-24)</sub>-arvon samansuuruinen aasialaista syntyperää olevilla potilailla kuin muissa etnisissä ryhmissä. Vilanterolin suurempaan C<sub>max</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyyppisiä 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 beeta<sub>2</sub>-agonisteista tehtyjä havaintoja. Kasvainten ilmaantuvuus ei lisääntynyt rotilla eikä hiirillä, kun altistus oli hiirillä 1,2-kertainen 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 beeta<sub>2</sub>-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 suojustus 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), polyoksimetyyleeni, polybutyleenitereftalaatti, akryylinitriilibutadieenistyreeni, 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 pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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

## **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 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**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**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**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 PISTEKIRJOITUKSELLA**

relvar ellipta 92/22

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**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**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**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**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**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**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, annosteltu

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 PISTEKIRJOITUKSELLA**

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**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, annosteltu

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 PISTEKIRJOITUKSELLE**

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 beeta<sub>2</sub>-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, erittykö 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**

**Suosittelut 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**

**Suosittelut 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 hengästyit 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 Ellipta on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa. 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 käytät 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 inhaloit 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 vointisi 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 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, **lopeta 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 (*sammias*). Suun huuhteleminen vedellä heti Relvar Ellipta -annoksen ottamisen jälkeen voi auttaa estämään tämän haittavaikutuksen.
- keuhkoputkitulehdus (*bronkiitti*)
- nenän sivuonteloiden tai kurkun infektiot
- 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 inhalaattoria säilytetään 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)**

Relvar Ellipta on inhalaatiojauhe, annosteltu.

Ellipta-inhalaattori 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. Inhalaattoria 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 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**

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

**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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland Limited)  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

Menarini Hellas A.E.  
Τηλ: + 30 210 83161 11-13

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

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

**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: + 386 01 300 2160  
slovenia@berlin-chemie.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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

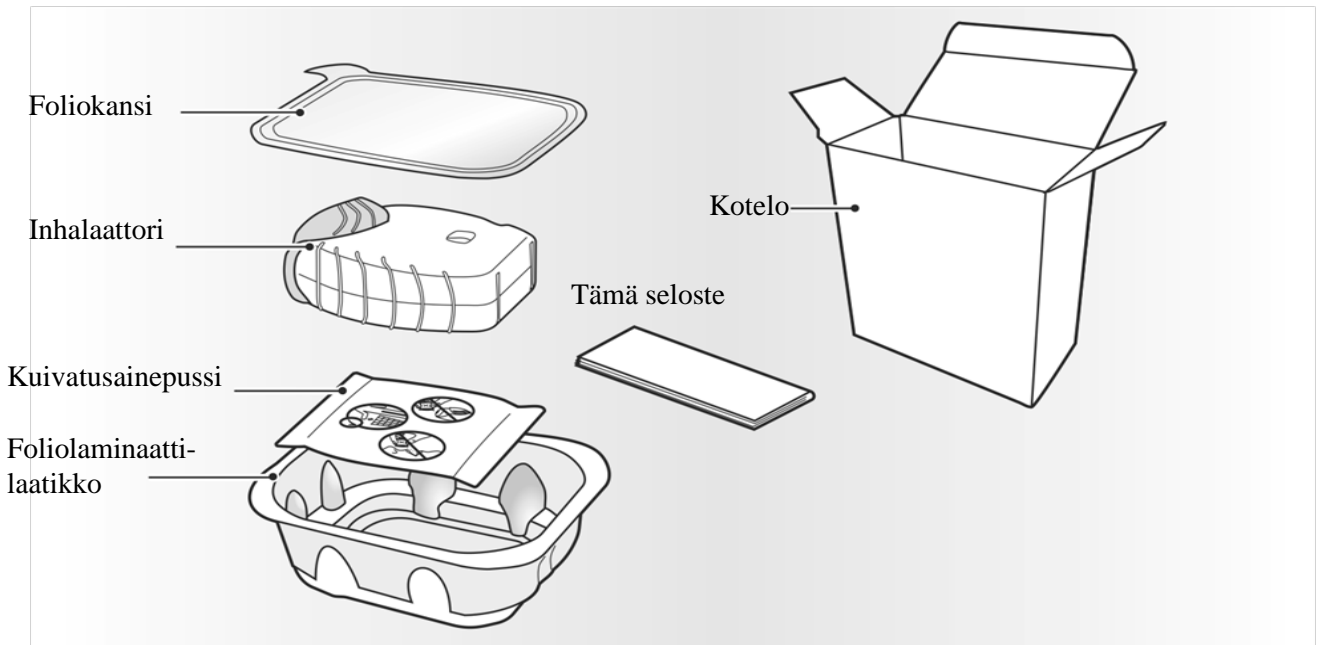


## Vaiheittaiset käyttöohjeet

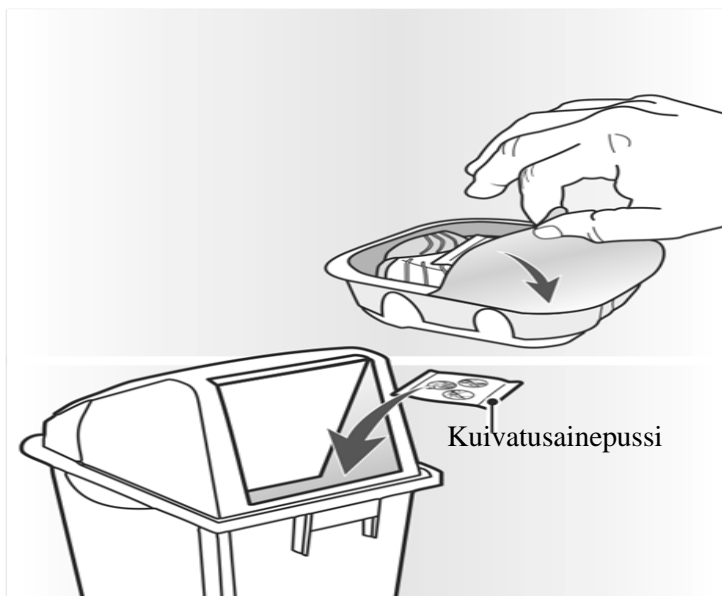
### Mikä Ellipta-inhalaattori on?

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.

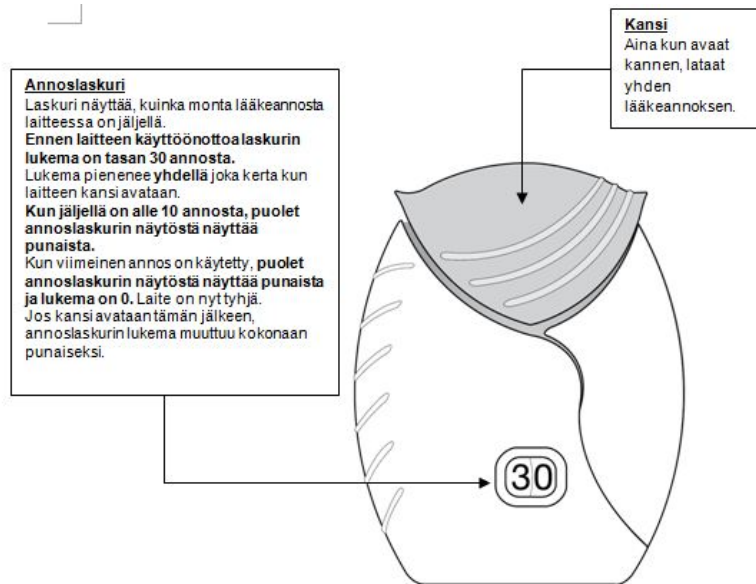
Alla olevat 30 annoksen Ellipta-laitteen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen Ellipta-laitetta (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

## 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.

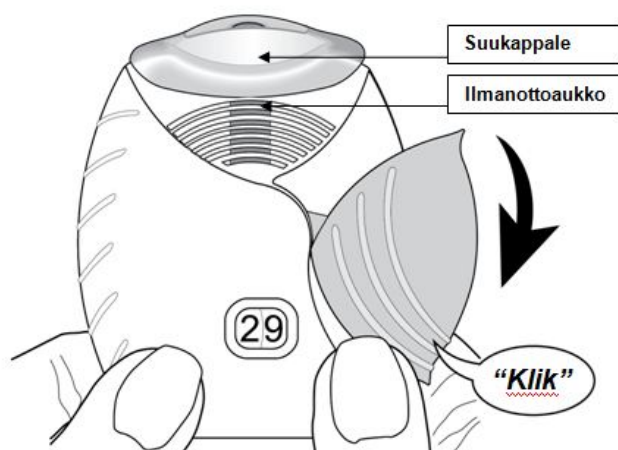
Yhdellä hengenvedolla (inhalaatiolla) ei voi ottaa vahingossa ylimääräistä tai kaksinkertaista annosta.



## 2. Valmistele annos

**Avaa kansi vasta, kun olet valmis 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 ("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.



Suukappale on muotoiltu siten, että huulet sopivat tiiviisti sen ympärille, kun annos otetaan.

Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi.

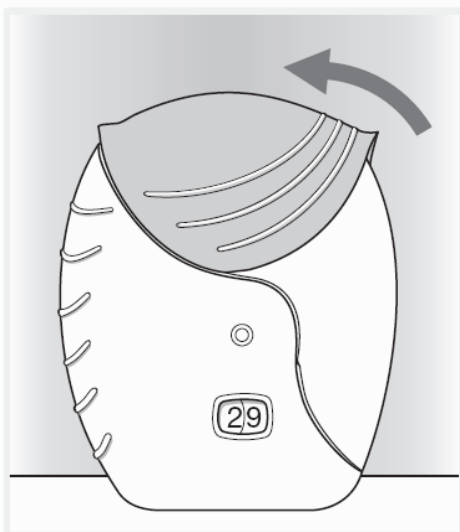
- **Hengitä sisään tasaisesti ja syvään. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).**
- **Ota suukappale pois suusta.**
- **Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.**

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.