

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert.  
(Inhalasjonspulver).

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Astma

Relvar Ellipta er indisert for regelmessig behandling av astma hos voksne og unge over 12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet:

- pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister til inhalasjon ved behov.
- pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av både kortikosteroid til inhalasjon og langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist til inhalasjon.

#### Kols (Kronisk obstruktiv lungesykdom)

Relvar Ellipta er indisert for symptomatisk behandling av voksne med kols med en FEV<sub>1</sub><70 % av forventet normalverdi (post-bronkodilator) som tidligere har hatt eksaserbasjoner til tross for regelmessig bronkodilaterende behandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

#### Astma

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

### *Voksne og unge over 12 år*

En startdose med én inhalasjon av Relvar Ellipta 92/22 mikrogram én gang daglig bør vurderes for voksne og unge over 12 år som har behov for en lav til middels dose av kortikosteroid til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist. Dersom pasienter ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med Relvar Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen økes til 184/22 mikrogram, som kan gi en ytterligere forbedring i astmakontroll.

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

Relvar Ellipta 184/22 mikrogram bør vurderes hos voksne og unge over 12 år som har behov for en høyere dose med kortikosteroider til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist.

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

Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt.

### *Barn under 12 år*

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

Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Kols

#### *Voksne i 18-års alderen og eldre*

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

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

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

#### *Pediatrik populasjon*

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

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre pasienter (>65 år)*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Studier gjort på personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon viste en økning i systemisk eksponering for flutikasonfuroat (både  $C_{max}$  og AUC) (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises ved dosering av pasienter med nedsatt leverfunksjon, da de kan ha en økt risiko for systemiske bivirkninger assosiert med kortikosteroider. For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er maksimal dose 92/22 mikrogram (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Relvar Ellipta skal kun brukes til inhalasjon.

Den bør tas til samme tid hver dag.

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

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

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

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

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

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

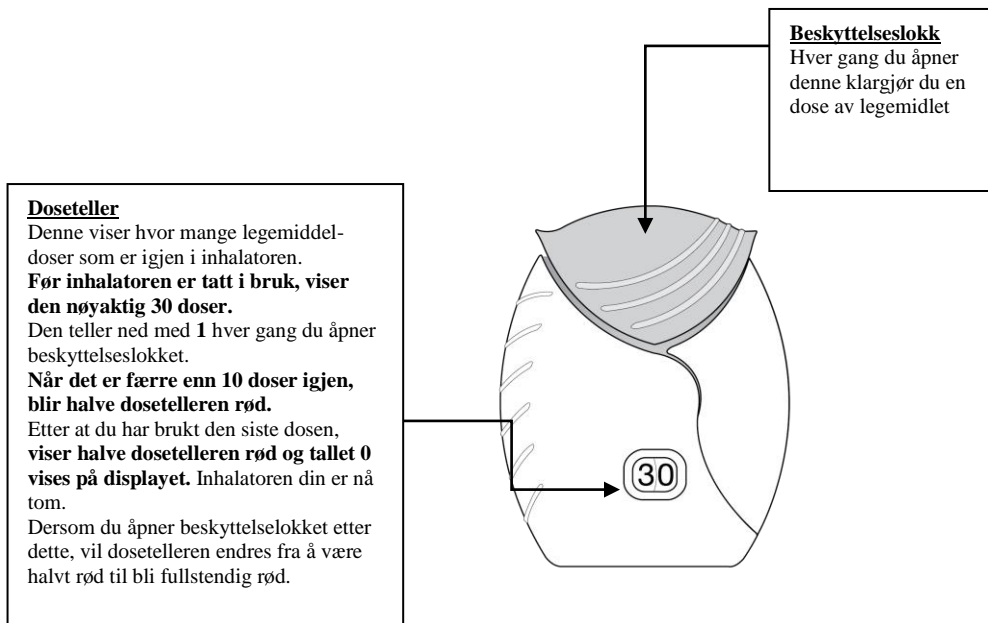
Etter inhalasjon bør pasienten skylle munnen sin med vann uten å svelge.

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

### **Instruksjoner for bruk**

#### **1. Les dette før du starter**

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



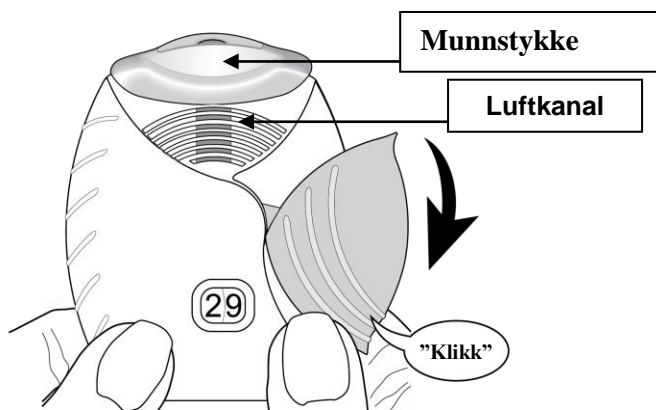
## 2. Hvordan klargjøre en dose

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

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

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

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



## 3. Hvordan inhalere legemidlet

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

Ikke pust ut gjennom inhalatoren.

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

Ikke dekk over luftkanalen med fingrene dine.

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

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



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

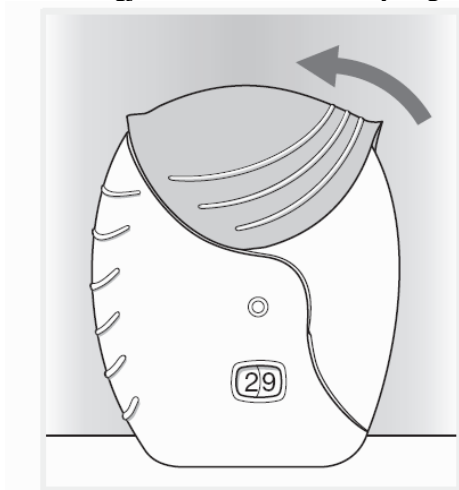
Bruk en **tørr klut før** du lukker beskyttelseslokket dersom du ønsker å rengjøre munnstykket.

#### **4. Lukk inhalatoren og skyll munnen din**

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

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

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



#### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Forverring av sykdommen

Flutikasonfuroat/vilanterol bør ikke brukes i behandlingen av akutte astmasymptomer eller ved akutt eksaserbasjon ved kols. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilator nødvendig. Økende bruk

av korttidsvirkende bronkodilatorer for å lindre symptomer, indikerer redusert kontroll av sykdommen og pasienten bør undersøkes av en lege.

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

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

#### Paradoksal bronkospasme

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

#### Kardiovaskulære effekter

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

#### Pasienter med redusert leverfunksjon

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

#### Systemiske effekter av kortikosteroider

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

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

#### Synsforstyrrelse

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

#### Hyperglykemi

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

#### Pneumoni hos pasienter med kols

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

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

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

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

#### Pneumoni hos pasienter med astma

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

#### Hjelpestoffer

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

#### Interaksjoner med betablokkere

Beta<sub>2</sub>-adrenerge antagonist kan svekke eller blokkere effekten av beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås med mindre det er tungtveiende grunner for bruk.

#### Interaksjoner med CYP3A4-hemmere

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

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



gjennomsnitt henholdsvis 65 % og 22 %. Økningen i vilanterol eksponering ble ikke assosiert med en økning i beta-adrenerge systemiske effekter på hjerterytme, serumkalium eller QTcF-intervall.

#### Interaksjon med P-glykoprotein-hemmere

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

#### Sympatomimetiske legemidler

Samtidig administrering av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som en del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av flutikasonfuroat/vilanterol. Relvar Ellipta bør ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister eller legemidler som inneholder langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister.

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

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

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

#### Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenat og/eller metabolitter i morsmelk, men andre kortikosteroider og beta<sub>2</sub>-agonister er påvist i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte / spedbarn kan ikke utelukkes.

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Data fra store kliniske studier ved astma og kols ble brukt til å bestemme frekvensen av

bivirkninger forbundet med flutikasonfuroat /vilanterol. I det kliniske utviklingsprogrammet for astma ble totalt 7034 pasienter inkludert i en samlet vurdering av bivirkninger. I det kliniske utviklingsprogrammet for kols ble totalt 6237 pasienter inkludert i en samlet vurdering av bivirkninger.

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

#### Tabell over bivirkninger

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning(er)</b>	<b>Frekvens</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni* Øvre luftveisinfeksjon Bronkitt Influenza Candidainfeksjoner i munn og svelg	Vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylakse, angioødem, utslett og urtikaria.	Sjelden
Stoffskifte_ og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi	Mindre vanlig
Psykiatriske lidelser	Angst	Sjelden
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor	Svært vanlig Sjelden
Øyesykdommer	Tåkesyn (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig
Hjertesykdommer	Ekstrasystoler Hjertebank Takykardi	Mindre vanlig Sjelden Sjelden
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt Paradoksalt bronkospasme Orofaryngeal smerte Bihulebetennelse Faryngitt Rhinit Hoste Heshet	Svært vanlig Sjelden Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte	Vanlig
Sykdommer i muskler,	Artralgi	Vanlig

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Frekvens
bindevev og skjelett	Rygg smerter Frakturer** Muskelspasmer	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlig

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

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### \*Pneumoni (se pkt. 4.4)

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

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

##### \*\*Frakturer

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

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

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

## Symptomer og tegn

En overdose av flutikasonfuroat/vilanterol kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkludert de som har blitt sett ved overdosering av andre beta<sub>2</sub>-agonister, og i samsvar med kjente klasseeffekter av kortikosteroider til inhalasjon (se pkt. 4.4).

## Behandling

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive lungesykdommer, adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre legemidler, eksklusiv antikolinergika , ATC-kode: R03AK10.

#### Virkningsmekanisme

Flutikasonfuroat og vilanterol representerer to klasser av legemidler (et syntetisk kortikosteroid og en selektiv langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist).

#### Farmakodynamiske effekter

##### Flutikasonfuroat

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

##### Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat er en selektiv langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerg agonist (LABA). De farmakologiske effektene av beta<sub>2</sub>-adrenoseptor agonistvirkestoffer, inkludert vilanteroltrifenatat, kan i det minste delvis tilskrives stimulering av intracellulær adenylsyklase, enzymet som katalyserer omdannelsen av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (syklisk AMP). Økte syklisk AMP-nivåer forårsaker relaxering av den glatte muskulaturen i bronkiene og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene.

Molekylære interaksjoner oppstår mellom kortikosteroider og LABA, der steroider aktiverer beta<sub>2</sub>-reseptorgenet, øker reseptorantallet og følsomheten og LABA fremmer glukokortikoidreseptorens steroidavhengige aktivering, og forsterker cellekjerne-transport. Disse synergiske interaksjonene blir reflektert i en økt anti-inflammatorisk aktivitet som har blitt demonstrert *in vitro* og *in vivo* i en rekke inflammatoriske celler som er relevante for patofysiologien av både astma og kols. En større anti-inflammatorisk effekt ble sett i perifere blodmononukleære celler fra kols-pasienter når

kombinasjonen av flutikasonfuroat/vilanterol ble sammenlignet med kun flutikasonfuroat ved konsentrasjoner oppnådd med kliniske doser. Den økte anti-inflammatoriske effekten av LABA komponenten var lik den som ble oppnådd med andre ICS/LABA kombinasjoner.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Astma

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

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

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

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

<b>Studienummer</b>	<b>HZA106829</b>		<b>HZA106827</b>	
(95 % KI)	(22,3 , 41,7)	(24,8 , 41,1)	(7,9 , 21,3)	(26,5 , 40,0)
<b>Forandring fra baseline av PEF-målinger ettermiddag (Peak Expiratory Flow)</b>				
Behandlingsdifferanse	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P-verdi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,5 , 38,9)	(18,0 , 34,3)	(5,8 , 18,8)	(21,7 , 34,8)

\*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol

HZA106837 var av variabel behandlingsvarighet (fra et minimum på 24 uker til et maksimum på 76 uker, hvor majoriteten av pasientene ble behandlet i minst 52 uker). I HZA106837 ble pasienter randomisert slik at de fikk enten flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1009] eller FF 92 mikrogram [n=1010], begge administrert én gang daglig. I HZA106837 var det primære endepunktet "tid til første alvorlige eksaserbasjonen av astma". En alvorlig eksaserbasjon av astma ble definert som en forverring av astma som krever bruk av systemiske kortikosteroider i minst tre dager eller en innleggelse på sykehus, eller besøk på akuttmottak grunnet astma som krever systemiske kortikosteroider. Justert gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV<sub>1</sub> ble også evaluert som et sekundært endepunkt.

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

#### *Studier sett i forhold til salmeterol/flutikasonpropionat kombinasjoner*

I en 24 ukers studie (HZA113091) hos voksne og ungdommer med ukontrollert vedvarende astma, viste både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, gitt én gang daglig om kvelden, og salmeterol/FP 50/250 mikrogram, gitt to ganger daglig, en forbedring i lungefunksjon i forhold til baseline. Justert gjennomsnittlig (vektet gjennomsnitt) økning fra baseline i 0-24 timers FEV<sub>1</sub> på 341 ml (flutikasonfuroat/vilanterol) og 377 ml (salmeterol FP) viste generelt en forbedring i lungefunksjon over 24 timer for begge behandlingene. Forskjellene i justert gjennomsnitt på -37 ml mellom disse to gruppene var ikke statistisk signifikante (p=0,162). For trough FEV<sub>1</sub>, oppnådde forsøkspersoner i flutikasonfuroat/vilanterol gruppen en LS gjennomsnittlig endring fra baseline på 281 ml og forsøkspersoner i salmeterol/FP gruppen en endring på 300 ml; (forskjellen i justert gjennomsnitt på -19 ml (95 % KI:-0,073, 0,034) var ikke statistisk signifikant (p=0,485).

En 24 ukers randomisert, dobbeltblindet, parallell-gruppe studie (201378) ble utført for å demonstrere «non-inferiority» (en grense på -100 ml for trough FEV<sub>1</sub> ble brukt) av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 én gang daglig sammenlignet med salmeterol/FP 50/250 to ganger daglig hos ungdom og voksne med godt kontrollert astma etter 4 ukers åpen behandling med salmeterol/FP 50/250 to ganger daglig (N=1504). Pasienter randomisert til en daglig dose FF/VI opprettholdt lungefunksjonen sammenlignet med de som var randomisert til to ganger daglig salmeterol/FP [forskjell i through FEV<sub>1</sub> på +19 ml (95% KI: -11, 49)].

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

### *Flutikasonfuroat monoterapi*

En 24 ukers randomisert, dobbelblindet, placebo-kontrollert studie (FFA112059) evaluerte sikkerhet og effekt av FF 92 mikrogram én gang daglig [n= 114] og FP 250 mikrogram to ganger daglig [n=114] mot placebo [n=115] hos voksne og ungdom med vedvarende astma. Alle forsøkspersonene måtte ha brukt en stabil dose inhalert kortikosteroid (ICS) i minst 4 uker i forkant av første besøk (screening visit), og bruken av LABA var ikke tillatt i disse 4 ukene. Det primære effektendepunktet var forandring fra baseline i trough (pre-bronkodilator og pre-dose) FEV<sub>1</sub> ved slutten av behandlingsperioden, målt i siste kliniske besøk. Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period) i løpet av behandlingen var et sekundært endepunkt. På 24-ukers tidspunktet, viste FF og FP en økt trough FEV<sub>1</sub> på 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, p=0,009) og 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, p=0,011) sammenlignet med placebo. Både FF og FP økte andelen av 24 timers perioder uten anfallsmedisin med henholdsvis 14,8 % (95 % KI 6,9 , 22,7, p< 0,001) og 17,9 % (95 % KI 10,0 , 25,7, p<0,001) mot placebo.

### *Studie på allergeneksposering*

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

### *Kronisk obstruktiv lungesykdom*

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

### *Seks-måneders studier*

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

Alle pasienter måtte ha hatt en forhistorie med røyking på minst 10 pakkeår; en post-salbutamol FEV<sub>1</sub>/FVC ratio på mindre enn eller lik 0,70; post-salbutamol FEV<sub>1</sub> mindre enn eller lik 70 % av forventet verdi, og de måtte ha en "Modified Medical Research Council" (mMRC) dyspné verdi  $\geq 2$  (skala 0-4) ved screening. Ved screening var gjennomsnittet for pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> 42,6 % og

43,6 % av forventet verdi og gjennomsnittlig reversibilitet var 15,9 % og 12,0 % i henholdsvis HZC112206 og HZC112207. De felles primære endepunktene for begge studiene var det vektete gjennomsnittet av FEV<sub>1</sub> fra null til 4 timer post-dose ved dag 168, og forandringen fra baseline i pre-dose trough FEV<sub>1</sub> ved dag 169.

I en samlet analyse av begge studiene, viste flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram betydelige kliniske forbedringer i lungefunksjonen. Ved dag 169 var det justerte gjennomsnitt av trough FEV<sub>1</sub> med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og vilanterol, økt med henholdsvis 129 ml (95 % KI: 91, 167 ml, p<0,001) og 83 ml (95 % KI: 46, 121 ml, p<0,001) sammenlignet med placebo. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram økte trough FEV<sub>1</sub> med 46 ml sammenlignet med vilanterol (95 % KI: 8, 83 ml, p= 0,017). Ved dag 168 var det justerte vektete gjennomsnitt av FEV<sub>1</sub> over 0-4 timer med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og vilanterol, økt med henholdsvis 193 ml (95 % KI: 156, 230 ml, p<0,001) og 145 ml (95 % KI: 108, 181 ml, p<0,001) sammenlignet med placebo. Det justerte vektete gjennomsnitt av FEV<sub>1</sub> over 0-4 timer med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram var økt med 148 ml sammenlignet med FF alene (95 % KI: 112, 184 ml, p< 0,001).

### 12-måneders studier

Studiene HZC102970 and HZC102871 var 52-ukers randomiserte, dobbelblindede, parallellgruppestudier som sammenlignet effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram med vilanterol 22 mikrogram, alle administrert én gang daglig. Det ble sett på den årlige frekvens av moderate/alvorlige eksaserbasjoner hos forsøkspersoner med kols som hadde en røykeforhistorie på minst 10 ”pakkeår” og en post-salbutamol FEV<sub>1</sub>/FVC ratio på mindre enn eller lik 0,70 og post-salbutamol FEV<sub>1</sub> mindre enn eller lik 70 % av forventet verdi, og en dokumentert forhistorie på ≥ 1 kols-eksaserbasjon som krevde antibiotika og/eller orale kortikosteroider eller sykehusinnleggelse i løpet av de siste 12 månedene i forkant av første besøk. Det primære endepunkt var årlig frekvens av moderate/alvorlige eksaserbasjoner. Moderate/alvorlige eksaserbasjoner ble definert som forverring av symptomer som krevde behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika, eller sykehusinnleggelse. Begge studiene hadde en 4-ukers innkjøringsperiode, hvor alle forsøkspersonene fikk åpen behandling med salmeterol/FP 50/250 to ganger daglig for å standardisere kols farmakoterapi og stabilisere sykdommen i forkant av randomisering til blindet studiemedisin i 52-uker. I forkant av innkjøringen avsluttet forsøkspersonene sin tidligere bruk av kols-legemidler, med unntak av korttidsvirkende bronkodilatorer. Bruken av samtidig langtidsvirkende bronkodilatorer til inhalasjon (beta<sub>2</sub>-agonister og antikolinergika), ipratropium/salbutamol kombinasjonsprodukter, orale beta<sub>2</sub>-agonister og teofyllinformuleringer var ikke tillatt i løpet av behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tillatt ved behandling av akutte eksaserbasjoner av kols, med spesifikke retningslinjer for bruken. Forsøkspersonene brukte salbutamol ved behov i løpet av studiene.

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

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

Endepunkt	HZC102970		HZC102871		HZC102970 og HZC102871 samlet	
	Vilanterol (n=409)	flutikason furoat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	flutikason furoat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	flutikason furoat/vilanterol 92/22 (n=806)



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

I en samlet analyse av HZC102970 og HZC102871 ved uke 52, ble en forbedring i justert gjennomsnitt av trough FEV<sub>1</sub> (42 ml; 95 % KI: 19, 64, p<0,001) sett når man sammenlignet flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram med vilanterol 22 mikrogram. Den 24-timers bronkodilerende effekten av flutikasonfuroat/vilanterol ble vedlikeholdt fra den første dosen, og gjennom hele den ett-årige behandlingsperioden, uten å vise tegn på redusert effekt (ingen takyfyllaksi).

Totalt sett hadde 2009 pasienter (62 %) i begge studiene en kardiovaskulær forhistorie/risikofaktorer ved screening. Forekomsten av kardiovaskulær forhistorie/risikofaktorer var tilnærmet like i begge behandlingsgruppene, hvorpå den mest vanlige var hypertensjon (46 %), etterfulgt av hyperkolesterolemi (29 %) og diabetes mellitus (12 %). Like effekter i reduksjon av moderate og alvorlige eksaserbasjoner ble observert i denne undergruppen sammenlignet med totalpopulasjonen. Hos pasienter med en kardiovaskulær forhistorie/risikofaktorer ga flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram en signifikant lavere årlig frekvens av moderate/alvorlige kols-eksaserbasjoner sammenlignet med vilanterol (justert gjennomsnitt av årlig frekvens på henholdsvis 0,83 og 1,18), 30 % reduksjon (95 % KI 16, 42 %, p<0,001). Forbedringer ble også sett i uke 52 i denne undergruppen, ved å sammenligne flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram vs. vilanterol 22 mikrogram sitt justerte gjennomsnitt av trough FEV<sub>1</sub> (44 ml; 95 % KI: 15, 73 ml, (p=0,003)).

#### Studier > 1 års varighet

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

Før randomisering måtte pasientene avslutte tidligere kolsmedisinering brukt ved baseline, som inkluderte langtidsvirkende bronkodilatorer pluss inhalerte kortikosteroider (28%), langtidsvirkende bronkodilatorer alene (11%) og inhalerte kortikosteroider alene (4%). Pasienter ble så randomisert til å motta enten flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, flutikasonfuroat 92 mikrogram,

vilanterol 22 mikrogram eller placebo, og behandlet over et gjennomsnitt på 1,7 år (standardavvik = 0,9 år).

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

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

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

#### *Studier mot salmeterol/flutikasonpropionat kombinasjoner*

En 12 ukers studie (HZC113107) med kols-pasienter viste forbedringer i lungefunksjon fra baseline, både med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, gitt én gang daglig om morgenen, og salmeterol/FP 50/500 mikrogram, gitt to ganger daglig. Justerte gjennomsnittlige behandlingseffekter fra baseline i vektet gjennomsnitt 0-24 timer FEV<sub>1</sub> på 130 ml (flutikasonfuroat/vilanterol) og 108 ml (salmeterol/FP) viste en generell forbedring i lungefunksjon over 24 timer for begge behandlingene. Differansen i justert gjennomsnitt for de to behandlingsgruppene på 22 ml (95 % KI: -18, 63 ml) var ikke statistisk signifikant (p=0,282). Forandringen fra baseline i justert gjennomsnitt for trough FEV<sub>1</sub> på dag 85 var 111 ml i flutikasonfuroat/vilanterol-gruppen og 88 ml i salmeterol/FP-gruppen. Differansen på 23 ml (95 % KI: -20, 66) mellom behandlingsgruppene var ikke klinisk relevant eller statistisk signifikant (p=0,294).

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

#### Pediatrik populasjon

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

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

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

### Distribusjon

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

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

### Biotransformasjon

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

Flutikasonfuroat blir primært metabolisert gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbonylgruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroid aktivitet. Vilanterol blir primært metabolisert av O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert  $\beta_1$ - og  $\beta_2$ -agonistaktivitet.

### Eliminasjon

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

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

### Pediatrik populasjon

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

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre pasienter (> 65 år)*

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

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

#### *Redusert nyrefunksjon*

En klinisk farmakologistudie av flutikasonfuroat/vilanterol viste at alvorlig redusert nyrefunksjon (creatinine clearance <30 ml/min) ikke resulterte i noen betydelig større eksponering av flutikasonfuroat eller vilanterol, eller mer merkbare systemiske effekter av kortikosteroider eller beta<sub>2</sub>-agonister sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Effektene av hemodialyse har foreløpig ikke blitt studert.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

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

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

#### *Andre spesielle populasjoner*

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

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

#### *Kjønn, vekt og BMI*

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

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

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Farmakologiske og toksikologiske effekter sett med flutikasonfuroat eller vilanterol i prekliniske studier var de som vanligvis er assosiert med enten glukokortikoider eller beta<sub>2</sub>-agonister. Administrasjon av flutikasonfuroat kombinert med vilanterol resulterte ikke i noen signifikant ny toksisitet.

### Genotoksisitet og karsinogenisitet

#### *Flutikasonfuroat*

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

#### *Vilanteroltrifenatat*

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

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

### Reproduksjonstoksisitet

#### *Flutikasonfuroat*

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

#### *Vilanteroltrifenatat*

Vilanteroltrifenatat var ikke teratogen hos rotter. I inhalasjonsstudier hos kaniner, forårsaket vilanteroltrifenatate effekter lik de som er sett med andre beta<sub>2</sub>-agonister (ganespalte, åpne øyelokk, forbenet brystben og fleksible lemmer /malrotasjon). Gitt subkutant, var det ingen effekter ved eksponering for 84 ganger høyere enn det som er maksimalt anbefalt dose for mennesker, basert på AUC. Verken flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenatat hadde noen uønskede effekter på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på et eget felt på etiketten. Datoen bør påføres så snart inhalatoren tas ut av folieboksen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

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

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

Pakningsstørrelser med inhalatorer med 14 eller 30 doser.

Multipakninger med inhalatorer med 3 x 30 doser

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. november 2013

Dato for siste fornyelse: 26. july 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert  
(Inhalasjonspulver).

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Astma

Relvar Ellipta er indisert for regelmessig behandling av astma hos voksne og unge over 12 år, hvor bruk av et kombinasjonslegemiddel (langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet:

- pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister til inhalasjon ved behov.
- pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av både kortikosteroid til inhalasjon og langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist til inhalasjon.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

#### Astma

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

*Voksne og unge over 12 år*

En startdose med én inhalasjon av Relvar Ellipta 92/22 mikrogram én gang daglig bør vurderes for voksne og unge over 12 år som har behov for en lav til middels dose av kortikosteroid til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist. Dersom pasienter ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med Relvar Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen økes til 184/22 mikrogram, som kan gi en ytterligere forbedring i astmakontroll.

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

Relvar Ellipta 184/22 mikrogram bør vurderes hos voksne og unge over 12 år som har behov for en høyere dose med kortikosteroider til inhalasjon i kombinasjon med en langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist.

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

Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt.

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

#### *Barn under 12 år*

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

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Eldre pasienter (>65 år)*

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

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Studier gjort på personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon viste en økning i systemisk eksponering for flutikasonfuroat (både C<sub>max</sub> og AUC) (se pkt. 5.2).

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

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

#### Administrasjonsmåte

Relvar Ellipta skal kun brukes til inhalasjon.

Den bør tas til samme tid hver dag.

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

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



Dersom inhalatoren oppbevares i kjøleskap, bør den ligge i romtemperatur i minst en time før bruk. Ved førstegangsbruk av inhalatoren er det ikke nødvendig å undersøke at den virker riktig eller klargjøre den for bruk på noen bestemt måte. Trinn-for-trinn instruksjonene må følges.

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

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

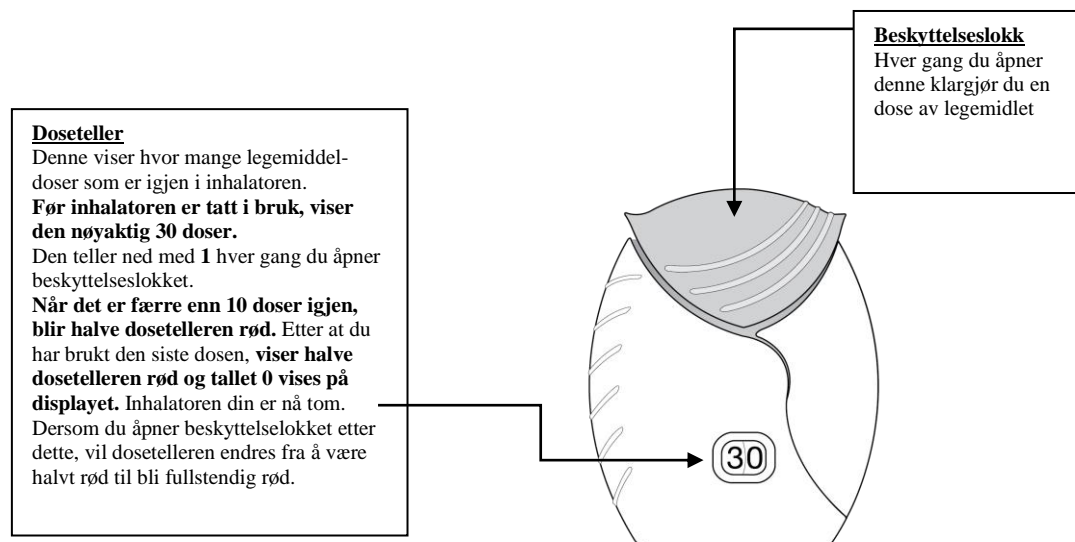
Etter inhalasjon bør pasienten skylle munnen sin med vann uten å svelge.

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

## Instruksjoner for bruk

### 1. Les dette før du starter

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



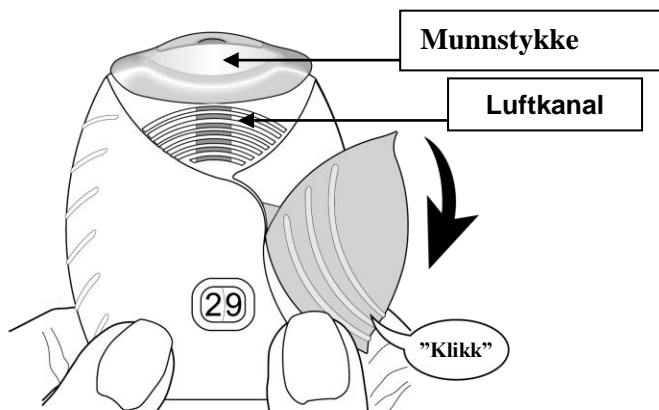
### 2. Hvordan klargjøre en dose

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

Skyv beskyttelseslokket ned til du hører et ‘klikk’.

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

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



### 3. Hvordan inhalere legemidlet

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

Ikke pust ut gjennom inhalatoren.

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

Ikke dekk over luftkanalen med fingrene dine.

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

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



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

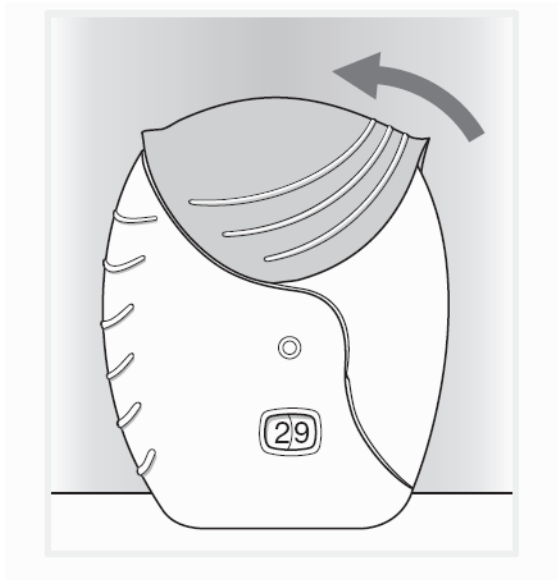
Bruk en **tørr klut før** du lukker beskyttelseslokket dersom du ønsker å rengjøre munnstykket.

#### 4. Lukk inhalatoren og skyll munnen din

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

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

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



#### 4.3 Kontraindikasjoner

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

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Forverring av sykdommen

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

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

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

##### Paradoksal bronkospasme

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

### Kardiovaskulære effekter

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

### Pasienter med redusert leverfunksjon

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

### Systemiske effekter av kortikosteroider

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

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

### Synsforstyrrelse

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

### Hyperglykemi

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

### Pneumoni hos pasienter med kols

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

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

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

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

## Pneumoni hos pasienter med astma

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

## Hjelpestoffer

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

### Interaksjoner med betablokkere

Beta<sub>2</sub>-adrenerge hemmere kan svekke eller blokkere effekten av beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive beta<sub>2</sub>-adrenerge hemmere bør unngås med mindre det er tungtveiende grunner for bruk.

### Interaksjoner med CYP3A4 hemmere

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

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ritonavir, produkter som inneholder kobicistat) siden det vil kunne gi økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol. Samtidig bruk skal unngås hvis ikke fordelene oppveier den økte risikoen for bivirkninger relatert til systemiske kortikosteroider. Ved samtidig bruk skal pasienter derfor følges opp i forhold til bivirkninger relatert til bruk av systemiske kortikosteroider. En CYP3A4 interaksjonsstudie med gjentakende dose ble utført hos friske individer med flutikasonfuroat og vilanterol i kombinasjon (184/22 mikrogram) og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg). Samtidig bruk økte flutikasonfuroat AUC<sub>(0-24)</sub> og C<sub>max</sub> med et gjennomsnitt på henholdsvis 36 % og 33 %. Økningen i flutikasonfuroat eksponering ble assosiert med en 27 % reduksjon i 0-24-timers vektet gjennomsnittlig serum kortisol. Samtidig bruk økte vilanterol AUC<sub>(0-24)</sub> og C<sub>max</sub> med i gjennomsnitt henholdsvis 65 % og 22 %. Økningen i vilanterol eksponering ble ikke assosiert med en økning i systemiske effekter, relatert til beta<sub>2</sub>-agonister, på hjerterytme, serumkalium eller QTcF-intervall.

### Interaksjon med P-glykoprotein hemmere

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

### Sympatomimetiske legemidler

Samtidig administrering av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som en del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av flutikasonfuroat/vilanterol. Relvar Ellipta bør

ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister eller legemidler som inneholder langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister.

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

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

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

#### Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenat at og/eller metabolitter i morsmelk, men andre kortikosteroider og beta<sub>2</sub>-agonister er påvist i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

#### Tabell over bivirkninger

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

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

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

\*Pneumoni (se pkt. 4.4)

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

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

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

#### \*\*Frakturer

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

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

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

En overdose av flutikasonfuroat/vilanterol kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkludert de som har blitt sett ved overdosering av andre beta<sub>2</sub>-agonister, og i samsvar med kjente effekter av denne klassen av kortikosteroider til inhalasjon (se pkt. 4.4).

### Behandling

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



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

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive lungesykdommer, adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre legemidler, ekskludert antikolinergika, ATC-kode: R03AK10

#### Virkningsmekanisme

Flutikasonfuroat og vilanterol representerer to klasser av legemidler (et syntetisk kortikosteroid og en selektiv langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist).

#### Farmakodynamiske effekter

##### Flutikasonfuroat

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

##### Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat er en selektiv langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerg agonist (LABA). De farmakologiske effektene av beta<sub>2</sub>-adrenoseptor agonistvirkestoffer, inkludert vilanteroltrifenatat, kan i det minste delvis tilskrives stimulering av intracellulær adenylyl sykklase, enzymet som katalyserer omdannelsen av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3'5'-adenosinmonofosfat (syklisk AMP). Økte syklisk AMP-nivåer forårsaker relaxering av den glatte muskulaturen i bronkiene og hemmer frigjøring av mediatorer ved en øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene.

Molekylære interaksjoner oppstår mellom kortikosteroider og LABA, der steroider aktiverer beta<sub>2</sub>-reseptorgenet, øker reseptorantallet og følsomheten og LABA fremmer glukokortikoidreseptorens steroidavhengige aktivering, og forsterker cellekjerne transport. Disse synergiske interaksjonene blir reflektert i en økt anti-inflammatorisk aktivitet som har blitt demonstrert *in vitro* og *in vivo* i en rekke inflammatoriske celler som er relevante for patofysiologien av både astma og kols. En større anti-inflammatorisk effekt ble sett i perifere blodmononukleære celler fra kols-pasienter når kombinasjonen av flutikasonfuroat/vilanterol ble sammenlignet med kun flutikasonfuroat ved konsentrasjoner oppnådd med kliniske doser. Den økte anti-inflammatoriske effekten av LABA komponenten var lik den som ble oppnådd med andre ICS/LABA kombinasjoner.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Astma

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

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

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

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

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

\*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol

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

en forverring av astma som krever bruk av systemiske kortikosteroider i minst tre dager eller en innleggelse på sykehus, eller besøk på akuttmottak, grunnet astma som krever systemiske kortikosteroider. Justert gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV<sub>1</sub> ble også evaluert som et sekundært endepunkt.

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

#### *Studier sett i forhold til salmeterol/flutikasonpropionat kombinasjoner*

I en 24 ukers studie (HZA113091) hos voksne og ungdommer med ukontrollert vedvarende astma, viste både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, gitt én gang daglig om kvelden, og salmeterol/FP 50/250 mikrogram, gitt to ganger daglig, forbedret lungefunksjon i forhold til baseline. Justert gjennomsnittlig (vektet gjennomsnitt) økning fra baseline i 0-24 timers FEV<sub>1</sub> på 341 ml (flutikasonfuroat/vilanterol) og 377 ml (salmeterol FP) viste generelt en forbedring i lungefunksjon over 24 timer for begge behandlingene. Forskjellene i justert gjennomsnitt på 37 ml mellom disse to gruppene var ikke statistisk signifikante (p=0,162). For trough FEV<sub>1</sub>, oppnådde forsøkspersoner i flutikasonfuroat/vilanterol gruppen en LS gjennomsnittlig endring fra baseline på 281 ml og forsøkspersoner i salmeterol/FP gruppen en endring på 300 ml; (forskjellen i justert gjennomsnitt på 19 ml (95 % KI: -0,073, 0,034) var ikke statistisk signifikant (p=0,485)).

En 24 ukers randomisert, dobbeltblindet, parallell-gruppe studie (201378) ble utført for å demonstrere «non-inferiority» (en grense på -100 ml for trough FEV<sub>1</sub> ble brukt) av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 én gang daglig sammenlignet med salmeterol/FP 50/250 to ganger daglig hos ungdom og voksne med godt kontrollert astma etter 4 ukers åpen behandling med salmeterol/FP 50/250 to ganger daglig (N=1504). Pasienter randomisert til en daglig dose FF/VI opprettholdt lungefunksjonen sammenlignet med de som var randomisert til to ganger daglig salmeterol/FP [forskjell i through FEV<sub>1</sub> på +19 ml (95% KI: -11, 49)].

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

#### *Flutikasonfuroat monoterapi*

En 24 ukers randomisert, dobbelblindet, placebo-kontrollert studie (FFA112059) evaluerte sikkerhet og effekt av FF 92 mikrogram én gang daglig [n= 114] og FP 250 mikrogram to ganger daglig [n=114] mot placebo [n=115] hos voksne og ungdom med vedvarende astma. Alle forsøkspersonene måtte ha brukt en stabil dose inhalert kortikosteroid (ICS) i minst 4 uker i forkant av første besøk (screening visit), og bruken av LABA var ikke tillatt i disse 4 ukene. Det primære effektendepunktet var forandring fra baseline i trough (pre-bronkodilator og pre-dose) FEV<sub>1</sub> ved slutten av behandlingsperioden, målt i siste kliniske besøk. Endring fra baseline i andel (%) 24 timers-perioder uten anfallsmedisin (rescue-free period) i løpet av behandlingen var et sekundært endepunkt. På 24-ukers tidspunktet, viste FF og FP en økt trough FEV<sub>1</sub> på 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, p=0,009) og 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, p=0,011) sammenlignet med placebo. Både FF og FP økte andelen av 24

timers perioder uten anfallsmedisin med henholdsvis 14,8 % (95 % KI 6,9, 22,7,  $p < 0,001$ ) og 17,9 % (95 % KI 10,0, 25,7,  $p < 0,001$ ) mot placebo.

### Studie på allergeneksposering

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

### Pediatrik populasjon

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten for flutikasonfuroat og vilanterol, når den blir administrert til inhalasjon, var i gjennomsnitt henholdsvis 15,2 % og 27,3 %. Den orale biotilgjengeligheten for både flutikasonfuroat og vilanterol var lav, i gjennomsnitt henholdsvis 1,26 % og <2 %. Gitt denne lave orale biotilgjengeligheten, er systemisk eksponering for flutikasonfuroat og vilanterol etter inhalasjon primært på grunn av absorpsjon av den inhalerte delen av dosen som avgis til lungene.

### Distribusjon

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

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

### Biotransformasjon

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

Flutikasonfuroat blir primært metabolisert gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbotioat-gruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroid aktivitet. Vilanterol blir primært metabolisert av O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert  $\beta_1$ - og  $\beta_2$ -agonist aktivitet.

### Eliminasjon

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

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

### Pediatrik populasjon

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

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre pasienter (> 65 år)*

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

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

#### *Redusert nyrefunksjon*

En klinisk farmakologistudie av flutikasonfuroat/vilanterol viste at alvorlig redusert nyrefunksjon (creatinine clearance <30 ml/min) ikke resulterte i noen betydelig større eksponering av flutikasonfuroat eller vilanterol, eller mer merkbare systemiske effekter av kortikosteroider eller beta<sub>2</sub>-agonister sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Effektene av hemodialyse har foreløpig ikke blitt studert.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

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

Det var ingen klinisk relevante effekter av kombinasjonen flutikasonfuroat/vilanterol på beta-adrenerge systemiske effekter (hjerterefrekuensi eller kalium i serum) hos pasienter med mild eller

moderat nedsatt leverfunksjon (vilanterol, 22 mikrogram) eller med alvorlig nedsatt leverfunksjon (vilanterol, 12,5 mikrogram), sammenlignet med friske personer.

#### *Andre spesielle populasjoner*

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

#### *Kjønn, vekt og BMI*

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

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

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Farmakologiske og toksikologiske effekter sett med flutikasonfuroat eller vilanterol i prekliniske studier var de som vanligvis er assosiert med enten glukokortikoider eller beta<sub>2</sub>-agonister.

Administrasjon av flutikasonfuroat kombinert med vilanterol resulterte ikke i noen signifikant ny toksisitet.

#### Genotoksisitet og karsinogenisitet

##### *Flutikasonfuroat*

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

##### *Vilanteroltrifenatat*

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

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

#### Reproduksjonstoksitet

##### *Flutikasonfuroat*

Effekter sett etter inhalert administrering av flutikasonfuroat i kombinasjon med vilanterol hos rotter var lik de som har blitt sett med flutikasonfuroat alene. Flutikasonfuroat var ikke teratogen hos rotter eller kaniner, men gav forsinket utvikling hos rotter, og forårsaket abort hos kaniner da moren fikk

toksiske doser. Det var ingen effekt på rotters utvikling ved eksponering for omtrent 3 ganger så høy dose som maksimal anbefalt dose, basert på AUC.

### *Vilanteroltrifenatat*

Vilanteroltrifenatat var ikke teratogen hos rotter. I inhalasjonsstudier hos kaniner, forårsaket vilanteroltrifenatate effekter lik de som er sett med andre beta<sub>2</sub>-agonister (ganespalte, åpne øyelokk, forbenet brystben og fleksible lemmer /malrotasjon). Gitt subkutant, var det ingen effekter ved eksponering for 84 ganger høyere enn det som er maksimalt anbefalt dose for mennesker, basert på AUC. Verken flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenatat hadde noen uønskede effekter på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år  
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på et eget felt på etiketten. Datoen bør påføres så snart inhalatoren tas ut av folieboksen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

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

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. november 2013  
Dato for siste fornyelse: 26. july 2018

**10. OPPDATERINGSDATO**

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



## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

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

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

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

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

**92/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

14 doser

30 doser

3 x 30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doser

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjon

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

relvar ellipta 92:22

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:

SN:

NN:

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

**184/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert  
flutikasonfuroat/vilanterol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

14 doser

30 doser

3 x 30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doser

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til inhalasjon

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

relvar ellipta 184:22

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:  
SN:  
NN:



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**DEN MIDTRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX- KUN FLERPAKNING)**

**92/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 doser

1 inhalator med 30 doser

Komponent av en flerpakning, skal ikke selges separat

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjon

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/886/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

relvar ellipta 92:22

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**DEN MIDTRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX- KUN FLERPAKNING)**

**184/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert  
flutikasonfuroat/vilanterol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose og magnesiumstearat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 doser  
1 inhalator med 30 doser  
Komponent av en flerpakning, skal ikke selges separat

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til inhalasjon

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/886/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

relvar ellipta 184:22

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

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

**ETIKETT PÅ FOLIEBOKSEN**

**92/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispersert

flutikasonfuroat/vilanterol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GSK logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

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

14 doser

30 doser

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

**ETIKETT PÅ FOLIEBOKSEN**

**184/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

flutikasonfuroat/vilanterol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GSK logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

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

14 doser

30 doser

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT PÅ INHALATOREN**

**92/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Relvar Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

Til inhalasjon

**2. UTLØPSDATO**

EXP:

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

Kastes innen:

**3. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**4. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

14 doser

30 doser

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT PÅ INHALATOREN**

**184/22 mikrogram**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Relvar Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

Til inhalasjon

**2. UTLØPSDATO**

EXP:

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

Kastes innen:

**3. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**4. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

14 doser

30 doser



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

flutikasonfuroat/vilanterol

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

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

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Relvar Ellipta er og hva det brukes mot**

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

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

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

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

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

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

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

**Astma** er en alvorlig, langvarig lungesykdom hvor musklene rundt de små luftveiene blir trange (bronkokonstriksjon) og hovne og irriterte (betennelse). Symptomene kommer og går og inkluderer kortpustethet, piping, tetthet i brystet og hoste. Relvar Ellipta har vist seg å redusere oppblussing og symptomer på astma.

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

## 2. Hva du må vite før du bruker Relvar Ellipta

### Bruk ikke Relvar Ellipta

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

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Relvar Ellipta:

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

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

### Mens du bruker Relvar Ellipta

- Kontakt legen din dersom du opplever tåkesyn eller andre synsforstyrrelser.
- Kontakt legen din dersom du opplever økt tørste, hyppig vannlating eller uforklarlig tretthet (tegn på høyt blodsukker).

### Akutte pusteproblemer

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

### Infeksjoner i lungene

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

### Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år til behandling av astma eller til barn og ungdom i alle aldre til behandling av kols.

### Andre legemidler og Relvar Ellipta

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du er usikker på hva legemidlet ditt inneholder.

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

- betablokkere, f.eks. metoprolol, som brukes til å behandle **høyt blodtrykk** eller **en hjertelidelse**.
- ketokonazol, brukes til behandling av **soppinfeksjoner**.
- ritonavir eller kobicistat, brukes til behandling av **HIV-infeksjoner**.
- langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister, slik som salmeterol.

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

### **Graviditet og amming**

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

Det er ikke kjent om innholdstoffene i dette legemidlet utskilles i morsmelk. Rådfør deg med legen din før du bruker Relvar Ellipta dersom du ammer. Ikke bruk dette legemidlet dersom du ammer med mindre legen din sier at du kan.

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Relvar Ellipta inneholder laktose**

Kontakt legen din før du bruker dette legemidlet dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkerarter, eller overfor melkeprotein.

## **3. Hvordan du bruker Relvar Ellipta**

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

### **Den anbefalte dosen er**

#### **Astma**

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

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

#### **Kols**

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

Den høyeste styrken av Relvar Ellipta (184 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol) er ikke egnet til behandling av kols.

Relvar Ellipta er til inhalasjon.

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

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

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

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

### **Praktisk bruk av Relvar Ellipta**

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

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

### **Dersom dine symptomer ikke forbedres**

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

**kontakt legen din så raskt som mulig.**

### **Dersom du bruker mer Relvar Ellipta enn du bør**

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

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

### **Dersom du har glemt å ta Relvar Ellipta**

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

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

### **Rådfør deg med lege før du avbryter behandling med Relvar Ellipta**

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Allergiske Reaksjoner**

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

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

### **Plutselige pusteproblemer**

Plutselige pusteproblemer etter bruk av Relvar Ellipta er sjeldne.

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

**Pneumoni (lungebetennelse)** (vanlig bivirkning, kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter).

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

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

Andre bivirkninger inkluderer:

### **Svært vanlige bivirkninger**

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

- hodepine
- forkjølelse

### **Vanlige bivirkninger**

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

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

### **Mindre vanlige bivirkninger**

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

- uregelmessige hjerteslag
- tåkesyn
- økning i blodsukker (*hyperglykemi*)

### **Sjeldne bivirkninger**

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

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## 5. Hvordan du oppbevarer Relvar Ellipta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar inhalatoren i folieboksen for å beskytte mot fuktighet. Folieboksen skal kun fjernes rett før første gangs bruk. Inhalatoren kan brukes i opp til 6 uker, regnet fra den datoen folieboksen åpnes. Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på inhalatorens etikett, der det er laget et eget felt for dette. Datoen bør påføres så snart inhalatoren fjernes fra folieboksen.

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

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Relvar Ellipta

- Virkestoffer er flutikasonfuroat og vilanterol.
- For 92/22 mikrogram dosen: hver enkelt inhalasjon gir en avgitt dose (dosen som kommer fra munnstykket) på 92 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram av vilanterol (som trifenatat).
- For 184/22 mikrogram dosen: hver enkelt inhalasjon gir en avgitt dose (dosen som kommer fra munnstykket) på 184 mikrogram flutikasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se pkt. 2) og magnesiumstearat.

### Hvordan Relvar Ellipta ser ut og innholdet i pakningen

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

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

**Tilvirker:**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España****Polska**



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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

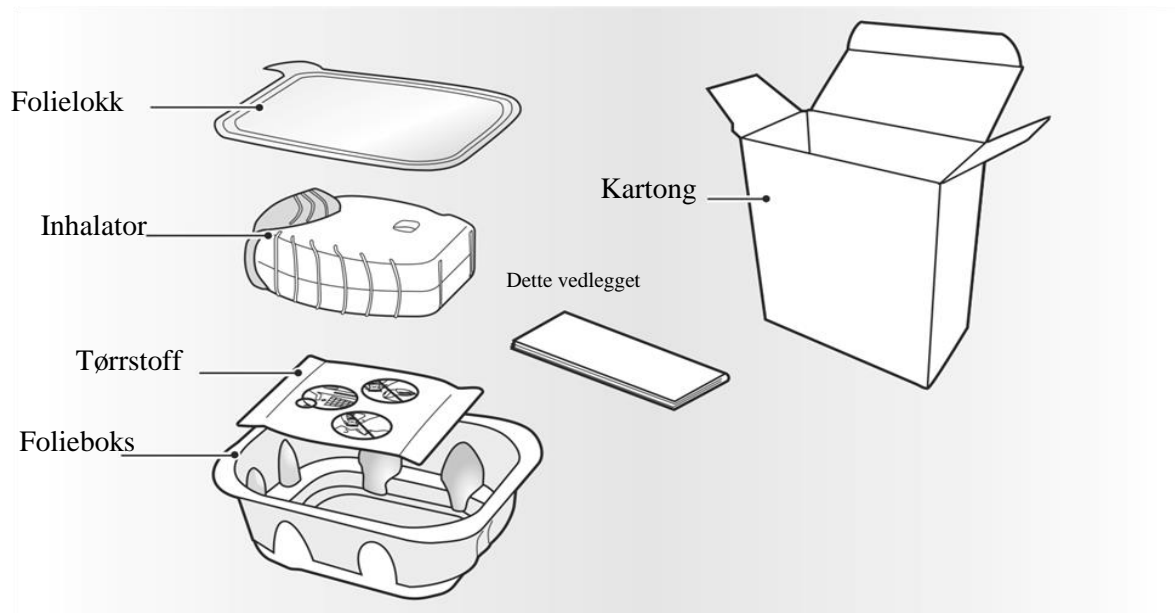
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

**Trinn-for-trinn instruksjoner**

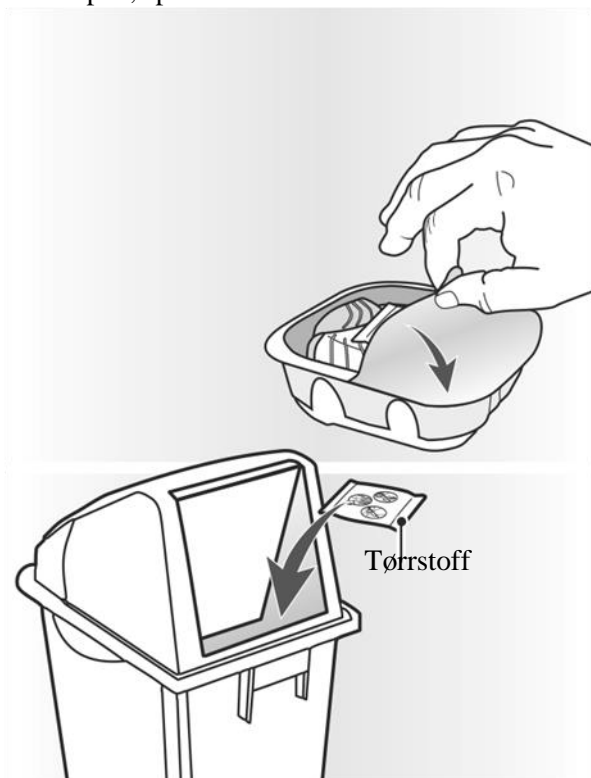
**Hva er Ellipta inhalator?**

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

## Din Relvar Ellipta inhalatorkartong inneholder



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



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

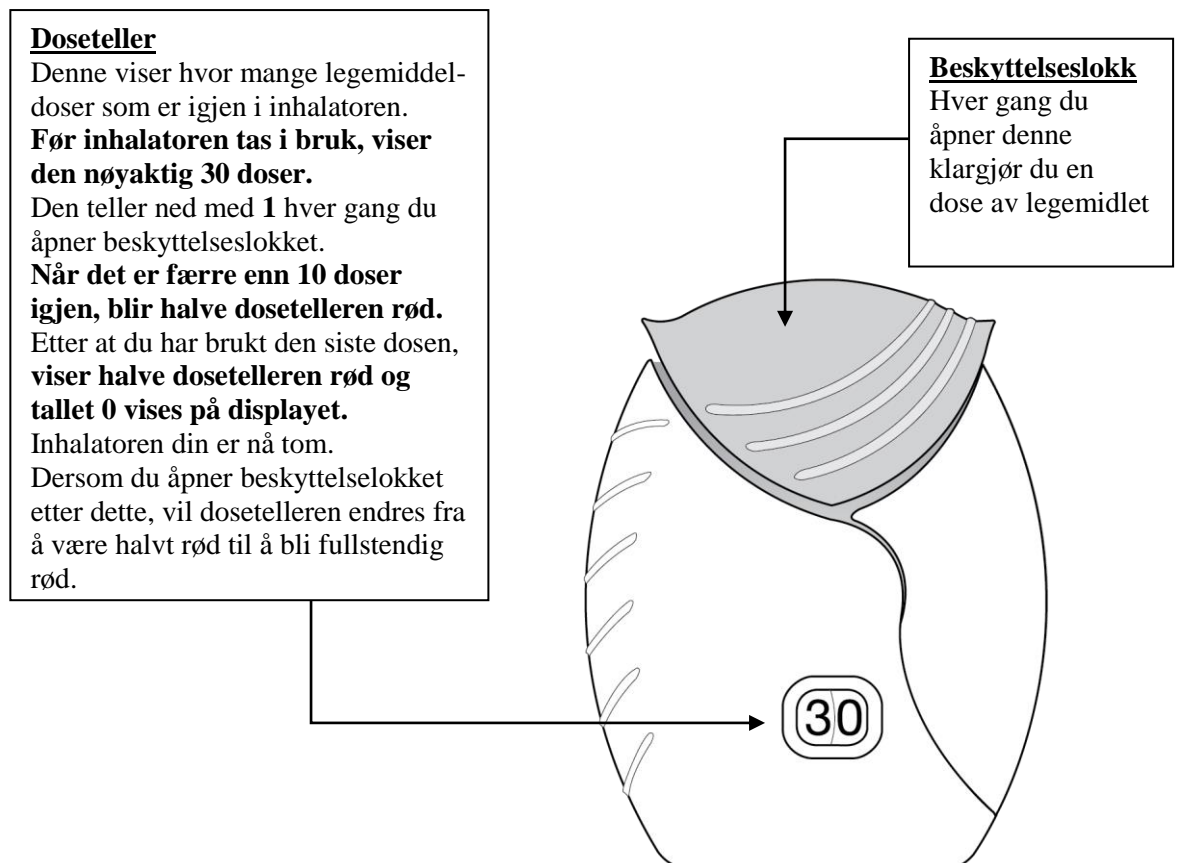
Skriv datoen for ”kastes innen” i eget felt på inhalatorens etikett når du har åpnet folieboksen. Datoen for ”kastes innen” er 6 uker fra den datoen du åpner folieboksen. Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger. Folieboksen kan kastes etter åpning.

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

## 1. Les dette før du starter

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

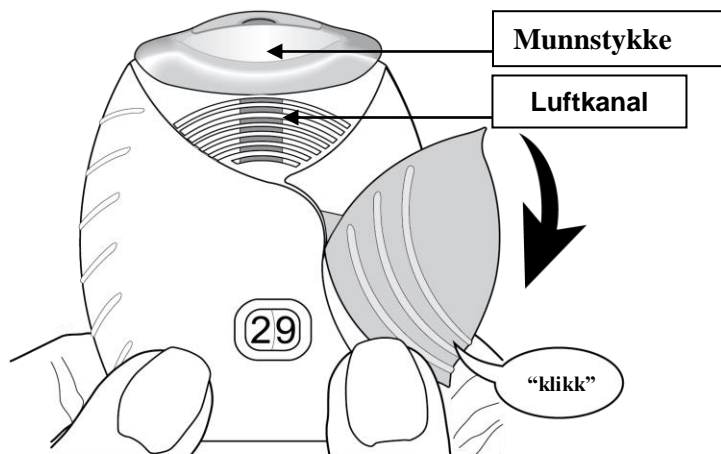
Den tapte dosen vil holdes inne i inhalatoren, men den vil ikke lenger være tilgjengelig. Det er ikke mulig at du ved et uhell tar en ekstra dose eller en dobbel dose i en inhalasjon.



## 2. Klargjøre en dose

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

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



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

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

### 3. Inhalere legemidlet

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



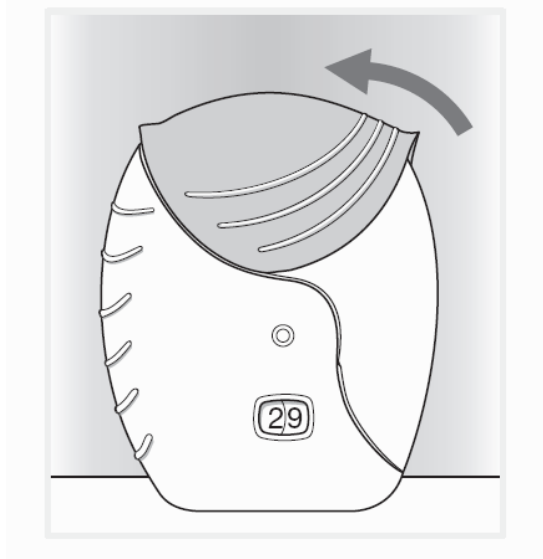
- **Ta et langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).**
- **Ta inhalatoren vekk fra munnen.**
- **Pust sakte og forsiktig ut.**

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

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

#### 4. Lukk inhalatoren og skyll munnen din

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



- Skyll munnen din med vann etter at du har brukt inhalatoren, ikke svelg. Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at du vil utvikle sårhet i munn eller svelg som bivirkninger.