

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elebrato Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhaloitava annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia vastaten 55 mikrogrammaa umeklidiniumia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina). Vastaava esipakattu annos on 100 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 74,2 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia vastaten 62,5 mikrogrammaa umeklidiniumia ja 25 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi inhaloitu annos sisältää noin 25 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu (inhalaatiojauhe)

Valkoinen jauhe vaaleanharmaassa inhalaattorissa (Ellipta), jossa on beige suukappaleen suojuus ja annoslaskuri.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elebrato Ellipta on tarkoitettu ylläpitohoitoon aikuispotilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti (COPD), ja joiden tilaa ei pystytä riittävästi hoitamaan inhaloidun kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin yhdistelmällä tai pitkävaikutteisen β_2 -agonistin ja pitkävaikutteisen muskariinireseptorien salpaajan yhdistelmällä (vaikutukset oireiden hallintaan ja pahenemisvaiheisiin, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut annos ja enimmäisannos on yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa, aina samaan vuorokauden aikaan.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista. Elebrato Elliptan käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Elebrato Ellipta -valmistetta ei ole asianmukaista käyttää lapsipotilaiden (alle 18-vuotiaiden) keuhkohtaumataudin hoidossa.

Antotapa

Vain inhalaationa.

Käyttöohjeet:

Alla olevat 30 annoksen inhalaattorin (30 päivän tarvetta vastaava määrä) käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen inhalaattoria (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

a) Annoksen valmistelu

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

Liu'uta kansi kokonaan laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen ('klik'). Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi.

Laitteen laskurin lukema pienenee yhdellä. Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen ('klik') jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta. Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.

b) Lääkkeen ottaminen

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

Aseta suukappale huulien väliin ja purista huulet tiukasti sen ympärille. Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi käytön aikana.

- Hengitä sisään yksi pitkä, tasainen ja syvä sisäänveto. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).
- Ota suukappale pois suusta.
- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.

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

Laitteen suukappale voidaan puhdistaa kuivalla paperipyyhkeellä ennen kannen sulkemista.

c) Sulje laitteen kansi ja huuhtelee suu

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

Huuhtelee suu vedellä lääkkeenoton jälkeen, älä niele.

Tämä vähentää mahdollista lääkkeen aiheuttamaa suun tai kurkun ärsytystä.

Katso lisätietoja laitteen käsittelystä kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää astmapotilaiden hoidossa, sillä sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Ei akuuttiin käyttöön

Kliinisiä tutkimustietoja, jotka tukisivat Elebrato Ellipta -valmisteen käyttöä akuuttien keuhkoputkien supistumiskohtausten hoidossa tai keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoidossa (kohtauslääkkeenä) ei ole.

Taudin vaikeutuminen

Oireiden hoitoon tarvittavien lyhytvaikutteisten bronkodilataattorien käytön lisääntyminen on merkki sairauden hoitotasapainon huononemisesta. Jos keuhkohtaumatauti pahenee Elebrato Ellipta -hoidon aikana, potilaan tila ja keuhkohtaumataudin hoito-ohjelma on arvioitava uudelleen.

Potilaiden ei pidä lopettaa Elebrato Ellipta -hoitoa ilman lääkärin valvontaa, sillä oireet voivat palautua lopettamisen jälkeen.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolivalmisteen anto voi aiheuttaa paradoksaalista keuhkoputkien supistumista, jossa heti lääkkeenannon jälkeen esiintyy hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta. Tila voi olla henkeä uhkaava. Jos paradoksaalista bronkospasmiä esiintyy, hoito on lopetettava heti. Potilaan tila on arvioitava, ja aloitettava jokin muu vaihtoehtoinen hoito tarvittaessa.

Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Muskariinireseptorien salpaajat ja sympatomimeetit, myös umeclidinium ja vilanteroli, voivat aiheuttaa kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten sydämen rytmihäiriöitä, esimerkiksi eteisvärinää ja takykardiaa (ks. kohta 4.8). Siksi Elebrato Ellipta -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on epästabiili tai henkeä uhkaava sydän- tai verisuonitauti.

Maksan vajaatoiminta

Elebrato Ellipta -hoitoa saavia potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava kortikosteroideihin liittyvien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, varsinkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä oraalaisia kortikosteroideja.

Näköhäiriö

Näköhäiriötä voi ilmetä systeemisen ja paikallisen kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset

sairaudet, kuten sentraalinen seroosinen korioretinopatia (CSCR), joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Muut samanaikaiset sairaudet

Elebrato Ellipta -valmistetta tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on sairauksia, joihin liittyy kouristuksia tai tyreotoksikoosi, sekä potilailla, jotka ovat epätavallisen herkkiä beeta₂-agonisteille.

Elebrato Ellipta -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keuhkotuberkuloosi tai krooninen tai hoitamaton infektio.

Antikolinerginen vaikutus

Elebrato Ellipta -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ahdaskulmaglaukooma. Potilaille on kerrottava akuutin ahdaskulmaglaukooman merkeistä ja oireista. Heitä on neuvottava lopettamaan Elebrato Ellipta -valmisteen käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos joitakin näistä merkeistä tai oireista esiintyy.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Elebrato Ellipta -valmistetta potilaille, joilla on virtsaumpi tai virtsaummen riskitekijöitä, esim. eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu. Akuuttia virtsaumpea on havaittu markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

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

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

Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa. Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Hypokalemia

Beeta₂-agonistit saattavat aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hypokalemiaa, mikä voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi korjaamista.

Kliinisissä Elebrato Ellipta -tutkimuksissa suositeltu terapeutinen annos ei aiheuttanut kliinisesti merkitsevää hypokalemiaa. Varovaisuutta tulisi noudattaa, kun Elebrato Ellipta -valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5).

Hyperglykemia

Beeta₂-agonistit saattavat aiheuttaa ohimenevää hyperglykemiaa joillekin potilaille. Kliinisissä flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolitutkimuksissa suositeltu terapeutinen annos ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia plasman glukoosipitoisuudessa. Flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolihoitoa saaneilla diabetespotilailla on raportoitu veren glukoosipitoisuuden nousua. Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä valmistetta potilaille, joilla on diabetes mellitus

(ks. kohta 4.8). Plasman glukoosipitoisuuksia tulisi erityisesti seurata diabeetikoilta, kun Elebrato Ellipta -hoito aloitetaan.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Yhteisvaikutukset beetasalpaajien kanssa

Beetasalpaajia sisältävät lääkevalmisteet saattavat heikentää tai estää beeta₂-agonistien, kuten vilanterolin vaikutusta. Jos beetasalpaajien käyttö on tarpeen, on harkittava kardioselektiivisiä beetasalpaajia. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava valmisteen samanaikaisessa käytössä sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien kanssa.

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien kanssa

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

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

Yhteisvaikutukset CYP2D6:n estäjien kanssa / CYP2D6-polymorfia

Umeclidinium on sytokromi P450 2D6 (CYP2D6) -entsyymin substraatti. Umeclidiniumin farmakokinetiikkaa vakaan tilan aikana arvioitiin terveillä tutkittavilla, joilta puuttui CYP2D6-entsyymi (hitaat metaboloijat). Entsyymien puutoksella ei havaittu olevan vaikutusta umeklidiniumin AUC- eikä C_{max}-arvoihin kahdeksan kertaa terapeuttista annosta suuremmalla annoksella. Kuusitoista kertaa suuremman annoksen jälkeen umeklidiniumin AUC-arvo suureni hitailla metaboloijilla noin 1,3-kertaiseksi, mutta vaikutusta umeklidiniumin C_{max}-arvoon ei havaittu. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, mikäli flutikasonifuroaattia-umeclidiniumia-vilanterolia käytetään yhdessä CYP2D6:n estäjien kanssa tai sitä annetaan potilaille, joilla on geneettinen CYP2D6-entsyymiaktiivisuuden puutos (hitaat metaboloijat).

Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti, umeklidinium ja vilanteroli ovat kaikki kuljetusproteiini P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. P-gp:n kohtalaisen estäjän, verapamiilin (240 mg kerran vuorokaudessa), vaikutusta umeklidiniumin ja vilanterolin vakaan tilan aikaiseen farmakokinetiikkaan arvioitiin terveissä tutkittavissa. Verapamiilin ei havaittu vaikuttavan umeklidiniumin eikä vilanterolin C_{max} -arvoon. Umeklidiniumin AUC-arvo suureni noin 1,4-kertaiseksi, mutta vilanterolin AUC-arvo ei muuttunut. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, jos flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolia annetaan yhdessä P-gp:n estäjien kanssa. Flutikasonifuroaattilla ja spesifisellä P-gp:n estäjällä ei ole tehty kliinisiä farmakologisia tutkimuksia.

Muut pitkävaikutteiset muskariinireseptorin salpaajat ja pitkävaikutteiset beeta₂-agonistit

Elebrato Ellipta -valmisteiden yhteiskäyttöä muiden pitkävaikutteisten muskariinireseptorien salpaajien tai pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä suositella, koska se saattaa voimistaa haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Hypokalemia

Samanaikainen hoito hypokalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (metyyliksantiinijohdannaiset, steroidit tai ei kaliumia säästävät diureetit) saattaa voimistaa beeta₂-agonistien mahdollista hypokalemiaa aiheuttavaa vaikutusta. Siksi käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolivalmisteiden käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta altistustasoilla, joilla ei ole kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.3).

Elebrato Ellipta -valmisteiden käyttöä raskauden aikana tulee harkita vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty äidille oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Imetys

Flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin, vilanterolin tai niiden metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Muiden kortikosteroidien, muskariinireseptorien salpaajien ja beeta₂-agonistien on kuitenkin havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Äidinmaitoa saavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Elebrato Ellipta -hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeet viittaavat, etteivät flutikasonifuroaatti, umeklidinium tai vilanteroli vaikuta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat nenänielutulehdus (7 %), päänsärky (5 %) ja ylähengitystieinfektio (2 %).

Haittavaikutustaulukko

Elebrato Ellipta -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu kolmeen vaiheen III kliniseen tutkimukseen ja spontaaniin raportointiin.

Haittavaikutuksista, joiden esiintymistiheys vaihteli eri tutkimuksissa, suurempi esiintymistiheys ilmoitetaan alla.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokittain.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Keuhkokuume Ylähengitystieinfektio Bronkiitti Nielutulehdus Nuha Sinuiitti Influenssa Nenänielutulehdus Suun ja nielun hiiwasieni-infektio Virtsatieinfektio	Yleinen
	Virusperäinen hengitystieinfektio	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosrokko ja ihottuma	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen
	Vapina	Harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4) Glaukooma Silmäkipu	Melko harvinainen
	Kohonnut silmänpaine	Harvinainen
Sydän	Supraventrikulaarinen takyarytmia Takykardia Eteisvärinä	Melko harvinainen
	Sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä Suunielun kipu	Yleinen
	Dysfonia	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	Yleinen
	Suun kuivuus	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Selkäkipu	Yleinen
	Murtumat	Melko harvinainen
	Lihaskouristukset	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi Dysuria	Harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Keuhkokuume

Tutkimuksessa CTT116853 keuhkokuumeen esiintyvyyttä tarkasteltiin yhteensä 1 810 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt keuhkoastma (seulontavaiheen bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV₁-keskiarvo 45 % viitearvosta, keskihajonta 13 %) ja joista 65 %:lla oli ollut keskivaikea/vaikea keuhkoastman pahenemisvaihe tutkimusta edeltävänä vuonna. Elebrato Ellipta -valmistetta saaneilla potilailla havaittiin suurempi keuhkokuumeetapahtumien ilmaantuvuus 24 tutkimusviikon aikana (20 potilasta, 2 %) verrattuna potilaisiin, jotka saivat budesonidi/formoterolia (7 potilasta,

< 1 %). Sairaalahoitoa vaatineita keuhkokuumetapauksia esiintyi 1 %:lla Elebrato Ellipta -valmistetta saaneista potilaista ja < 1 %:lla budesonidi/formoterolia saaneista potilaista 24 tutkimusviikon aikana. Yksi kuolemaan johtanut keuhkokuumetapaus raportoitiin Elebrato Ellipta -valmistetta saaneella potilaalla. Niiden 430 potilaan alaryhmässä, joita hoidettiin 52 viikon ajan, keuhkokuumetapauksia raportoitiin sekä Elebrato Ellipta- että budesonidi/formoteroliryhmässä 2 %:lla potilaista. Keuhkokuumeen ilmaantuvuus Elebrato Ellipta -hoidolla vastaa flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta (FF/VI) arvioineissa kliinisissä keuhkohtaumatautitutkimuksissa FF/VI 100/25 -ryhmässä havaittua ilmaantuvuutta.

Keuhkokuumeen esiintyvyyttä tarkasteltiin yhteensä 10 355 potilaalla 52 viikon CTT116855-tutkimuksessa, joilla oli keuhkohtaumatauti ja anamneesissa keskivaikeita tai vaikeita pahenemisvaiheita edeltävien 12 kuukauden aikana (seulontavaiheen bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV₁-keskiarvo 46 % viitearvosta, keskihajonta 15 %). Keuhkokuumeen ilmaantuvuus oli 8 % (317 potilasta) Elebrato Ellipta -ryhmässä (n = 4 151), 7 % (292 tutkittavaa) flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoa saaneilla (n = 4 134) ja 5 % (97 tutkittavaa) umeklidinium-vilanterolihoitoa saaneilla (n = 2 070). Kuolemaan johtaneita keuhkokuumetapauksia esiintyi Elebrato Ellipta -valmistetta saaneista 4 151 potilaasta 12:lla (3,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti), flutikasonifuroaatti-vilanterolia saaneista 4 134 potilaasta 5:llä (1,7 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti) ja umeklidinium-vilanterolia saaneista 2 070 potilaasta 5:llä (2,9 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti merkkejä, oireita tai haittavaikutuksia, jotka liittyvät valmisteen yksittäisten komponenttien farmakologisiin vaikutuksiin (esim. Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunaisten vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, suun kuivuminen, silmien akkommodaatiohäiriöt, takykardia, rytmihäiriöt, vapina, päänsärky, sydämentykytys, pahoinvointi, hyperglykemia ja hypokalemia).

Hoito

Elebrato Ellipta -valmisteen yliannostukselle ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen yhteydessä potilaalle annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja hänen vointiaan seurataan asianmukaisesti tarpeen mukaan.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergisten lääkeaineiden ja antikolinergien yhd.valm.sis.kolm.yhd. kortikosteroidien kanssa, ATC-koodi: R03AL08.

Vaikutusmekanismi

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanteroli on synteettisen kortikosteroidin, pitkävaikutteisen muskariinireseptorin salpaajan ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin (ICS/LAMA/LABA) inhaloitava yhdistelmävalmiste. Inhaloituina umeklidinium ja vilanteroli vaikuttavat paikallisesti hengitysteissä ja saavat aikaan keuhkoputkien laajenemisen eri mekanismeilla, ja flutikasonifuroaatti lievittää tulehdusreaktiota.

Flutikasonifuroaatti

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

Umeklidinium

Umeklidinium on pitkävaikutteinen muskariinireseptorin salpaaja (antikolinergi). Umeklidinium laajentaa keuhkoputkia estämällä kilpailevasti asetyylikoliinin sitoutumista muskariinireseptoreihin hengitysteiden sileissä lihaksissa. Sitoutuminen ihmisen muskariinireseptoreiden M₃-alatyyppiin on hitaasti palautuvaa *in vitro*, ja prekliinisessä mallissa suoraan keuhkoihin annettuna sen vaikutus kestää pitkään *in vivo*.

Vilanteroli

Vilanteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen beeta₂-adrenergisten reseptorien agonisti (LABA). Beeta₂-agonistien, myös vilanterolin, farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenyylaattisyklaasin stimuloitumisesta. Adenyylaattisyklaasi on entsyymi, joka katalysoi adenosini trifosfaatin (ATP) muuttumista sykliseksi 3',5'-adenosiinimonofosfaatiksi (sykliseksi AMP:ksi). Syklisen AMP:n lisääntyminen johtaa keuhkoputkien sileän lihaksen relaksaatioon ja estää välittömän yliherkkyyksireaktion välittäjäaineiden vapautumisen soluista, erityisesti syöttösoluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutusta QT-aikaan ei ole arvioitu perusteellisessa QT-ajan tutkimuksessa (TQT). TQT-tutkimuksissa, joissa arvioitiin FF/VI-valmistetta ja umeklidinium-vilanteroli (UMEC/VI) -valmistetta, ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia QT-aikaan kliinisillä FF-, UMEC- ja VI-annoksilla.

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia QTc-aikaan ei havaittu tarkastelussa, joka käsitti 911 keuhkohtaumatautipotilaan keskitetysti tulkitut EKG-käyrät enimmillään 24 viikon flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolialtistuksen ajalta, eikä niiden 210 tutkittavan alaryhmässä, joiden altistus kesti enimmillään 52 viikkoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa annetun Elebrato Ellipta -valmisteen (92/55/22 mikrogrammaa) tehoa potilailla, joilla on kliinisesti todettu keuhkohtaumatauti, on arvioitu kahdessa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa ja yhdessä vertailukelpoisuustutkimuksessa (non-inferioriteettitutkimus). Kaikki kolme tutkimusta olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja monikeskustutkimuksia, joihin otettujen

potilaiden oli oltava oireisia, CAT-testin (COPD Assessment Test) pisteet ≥ 10 , ja potilaiden oli tullut käyttää päivittäistä ylläpitohoitoa keuhkoastumataudin hoitoon vähintään kolmen kuukauden ajan ennen tutkimuksen aloitusta.

FULFIL (CTT116853) oli 24-viikon tutkimus (N = 1 810), jossa Elebrato Ellipta -hoitoa (92/55/22 mikrogrammaa) verrattiin kahdesti vuorokaudessa annettuun budesonidi-formoterolihoitoon 400/12 mikrogrammaa (BUD/FOR), ja jossa alaryhmä potilaita (n = 430) jatkoi hoitoa jopa 52 viikkoa. Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli seulontavaiheessa 45 % viitearvosta, ja 65 %:lla potilaista oli anamneesissa vähintään yksi keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe edeltäneen vuoden aikana.

IMPACT (CTT116855) oli 52 viikon tutkimus (N = 10 355), jossa Elebrato Ellipta -hoitoa (92/55/22 mikrogrammaa) verrattiin flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoon 92/22 mikrogrammaa (FF/VI) ja umeklidinium-vilanterolihoitoon 55/22 mikrogrammaa (UMEC/VI). Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli seulontavaiheessa 46 % viitearvosta, ja yli 99 %:lla potilaista oli anamneesissa vähintään yksi keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe edeltäneen vuoden aikana.

FULFIL- ja IMPACT-tutkimuksissa yleisimpiä tutkimuksen aloituksessa ilmoitettuja keuhkoastumataudin lääkityksiä olivat ICS+LABA+LAMA-yhdistelmä (28 % FULFIL-tutkimuksessa ja 34 % IMPACT-tutkimuksessa), ICS+LABA-yhdistelmä (29 % ja 26 %), LAMA+LABA-yhdistelmä (10 % ja 8 %) ja LAMA (9 % ja 7 %). Nämä potilaat saattoivat käyttää myös muita keuhkoastumatautilääkkeitä (esim. mukolyytteja tai leukotrieenireseptorin antagonisteja).

Tutkimus 200812 oli 24 viikon vertailukelpoisuustutkimus (non-inferioriteetti) (N = 1 055) potilailla, joilla oli ollut edeltävien 12 kuukauden aikana keskivaikeita tai vaikeita pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa verrattiin Elebrato Ellipta -hoitoa (92/55/22 mikrogrammaa) FF/VI (92/22 mikrogrammaa) + UMEC-hoitoon (55 mikrogrammaa), joka annettiin moni-inhalaattorihoitona samanaikaisesti kerran vuorokaudessa.

Keuhkofunktio

FULFIL-tutkimuksessa Elebrato Ellipta -hoidon bronkodilataatiovaikutukset tulivat esiin ensimmäisenä hoitopäivänä ja säilyivät 24 viikon hoitajakson ajan (FEV₁-arvon keskimuutos lähtötilanteesta oli 90–222 ml päivänä 1 ja 160–339 ml viikolla 24). Elebrato Ellipta paransi merkittävästi (p < 0,001) keuhkofunktiota, jonka määritelmänä oli jäännös-FEV₁-arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 24 (ks. taulukko 1). Keuhkofunktion paraneminen säilyi potilaiden alaryhmässä, jossa hoitoa jatkettiin viikolle 52 asti.

Taulukko 1. Keuhkofunktion päätetapahtuma FULFIL-tutkimuksessa

	Elebrato Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N = 899)	Hoitojen ero (95 % CI)
			Vertailu BUD/FOR-hoitoon
Jäännös-FEV ₁ -arvo (l) viikolla 24, pienimmän neliösumman keskimuutos lähtötilanteesta (keskivirhe) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148, 0,194

FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; l = litraa; LS = pienin neliösumma (least squares); SE = keskivirhe; N = lähtöryhmien mukaisen populaation potilasmäärä; CI = luottamusväli, ^a Tilastollisesti merkitsevä ero FF/UMEC/VI- ja BUD/FOR-hoitojen välillä todettiin myös muina arviointiajankohtina (viikot 2, 4 ja 12).

IMPACT-tutkimuksessa Elebrato Ellipta paransi merkittävästi (p < 0,001) keuhkofunktiota verrattuna FF/VI- ja UMEC/VI-hoitoihin 52 hoitoviikon ajan (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 – Keuhkofunktion päätetapahtuma IMPACT-tutkimuksessa

	Elebrato Ellipta (N = 4 151)	FF/VI (N = 4 134)	UMEC/VI (N = 2 070)	Hoitojen ero (95 % CI)	
				Elebrato vs. FF/VI	Elebrato vs. UMEC/VI
Jäännös-FEV ₁ -arvo (l) viikolla 52, pienimmän neliösumman keskimuutos lähtötilanteesta (keskivirhe) ^a	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085; 0,109	0,054 0,039; 0,069

FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; l = litraa; LS = pienin neliösumma (least squares); SE = keskivirhe; N = lähtöryhmien mukaisen populaation potilasmäärä; CI = luottamusväli, ^a Tilastollisesti merkitsevät erot FF/UMEC/VI- ja FF/VI-hoitojen, sekä FF/UMEC/VI- ja UMEC/VI-hoitojen välillä todettiin myös muina arviointiajankohtina (viikot 4, 16, 28 ja 40).

Tutkimuksessa 200812 Elebrato Ellipta paransi jäännös-FEV₁-arvoa lähtötilanteesta viikolle 24 vähintään samanarvoisesti kuin kahdesta erillisestä inhalaattorista annettu FF/VI+UMEC-hoito. Etukäteen määritetty samanarvoisuuden raja-arvo oli 50 ml.

Pahenemisvaiheet

IMPACT-tutkimuksessa 52 viikon aikana Elebrato Ellipta vähensi keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää merkitsevästi ($p < 0,001$) 15 % (95 % CI 10–20) verrattuna FF/VI-hoitoon (0,91 vs. 1,07 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja 25 % (95 % CI 19–30) verrattuna UMEC/VI-hoitoon (0,91 vs. 1,21 tapahtumaa potilasvuotta kohti). FULFIL-tutkimuksessa 24 viikon aikana saatujen tietojen perusteella Elebrato Ellipta vähensi keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää merkitsevästi ($p = 0,002$) 35 % (95 % CI 14–51) BUD/FOR-hoitoon verrattuna.

IMPACT-tutkimuksessa Elebrato Ellipta pidensi aikaa ensimmäiseen keskivaikeaan/vaikeaan pahenemisvaiheeseen ja pienensi merkitsevästi ($p < 0,001$) keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riskiä verrattuna sekä FF/VI-hoitoon (14,8 %; 95 % CI 9,3–19,9) että UMEC/VI-hoitoon (16,0 %; 95 % CI 9,4–22,1), kun mittarina oli ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika. FULFIL-tutkimuksessa 24 viikon aikana Elebrato Ellipta pienensi merkitsevästi keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riskiä verrattuna BUD/FOR-hoitoon (33 %; 95 % CI 12–48; $p = 0,004$).

IMPACT-tutkimuksessa Elebrato Ellipta -hoito vähensi vaikeiden (eli sairaalahoitoa vaativien tai kuolemaan johtavien) pahenemisvaiheiden vuotuista määrää 13 % verrattuna FF/VI-hoitoon (95 % CI -1–24; $p = 0,064$). Elebrato Ellipta -hoito vähensi vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää merkitsevästi 34 % verrattuna UMEC/VI-hoitoon (95 % CI 22–44; $p = 0,001$).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Elebrato Ellipta paransi merkitsevästi ($p < 0,001$) terveyteen liittyvää elämänlaatua SGRQ-kyselyn (St George's Respiratory Questionnaire) kokonaispisteillä mitattuna, sekä FULFIL-tutkimuksessa viikolla 24 verrattuna BUD/FOR-hoitoon (-2,2 yksikköä; 95 % CI -3,5 – -1,0), että IMPACT-tutkimuksessa viikolla 52 verrattuna FF/VI-hoitoon (-1,8 yksikköä; 95 % CI -2,4 – -1,1) ja UMEC/VI-hoitoon (-1,8 yksikköä; 95 % CI -2,6 – -1,0).

FULFIL-tutkimuksessa terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävä paranema SGRQ-kokonaispisteillä mitattuna viikolla 24 oli Elebrato Ellipta -hoitoa saaneilla yleisempää kuin BUD/FOR-ryhmässä (50 % ja 41 %), vasteen vs. vasteettomuuden vetosuhde (OR) oli 1,41 (95 % CI 1,16–1,70). Myös IMPACT-tutkimuksessa terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävä paranema SGRQ-kokonaispisteillä mitattuna viikolla 52 oli Elebrato Ellipta -ryhmässä yleisempää kuin FF/VI- ja UMEC/VI-ryhmissä (42 %, 34 % ja 34 %). OR vs. FF/VI oli 1,41 (95 % CI 1,29–1,55) ja OR vs. UMEC/VI 1,41 (95 % CI 1,26–1,57). Kaikki hoitojen väliset vertailut olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$).

FULFIL-tutkimuksessa CAT-testissä vasteen (≥ 2 pisteen vähenemä lähtötilanteesta) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 24 oli Elebrato Ellipta -ryhmässä merkitsevästi suurempi

($p < 0,001$) kuin BUD/FOR-ryhmässä (53 % vs. 45 %; OR 1,44; 95 % CI 1,19–1,75). IMPACT-tutkimuksessa CAT-testissä vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52 oli Elebrato Ellipta -ryhmässä merkitsevästi suurempi (42 %; $p < 0,001$) kuin FF/VI-ryhmässä (37 %; OR 1,24; 95 % CI 1,14–1,36) ja UMEC/VI-ryhmässä (36 %; OR 1,28; 95 % CI 1,15–1,43).

Oireiden lievittyminen

Hengenahdistusta mitattiin TDI-kyselyn (Transition Dyspnoea Index) fokaalisella pistemäärällä FULFIL-tutkimuksen viikolla 24 ja IMPACT-tutkimuksen viikolla 52 (osajoukko potilaista, $n = 5\ 058$). FULFIL-tutkimuksessa TDI-kyselyssä vasteen (≥ 1 yksikön muutos) saavuttaneiden osuus oli Elebrato Ellipta -ryhmässä merkitsevästi suurempi ($p < 0,001$) kuin BUD/FOR-ryhmässä (61 % vs. 51 %; OR 1,61; 95 % CI 1,33–1,95). Myös IMPACT-tutkimuksessa vasteen saavuttaneiden osuus oli merkitsevästi suurempi ($p < 0,001$) Elebrato Ellipta -ryhmässä (36 %) kuin FF/VI-ryhmässä (29 %; OR 1,36; 95 % CI 1,19–1,55) ja UMEC/VI-ryhmässä (30 %; OR 1,33; 95 % CI 1,13–1,57).

FULFIL-tutkimuksessa Elebrato Ellipta lievitti keuhkohtaumataudin päivittäisiä oireita E-RS: COPD -kyselyn kokonaispisteissä mitattuna (≥ 2 yksikön vähenemä lähtötilanteesta) verrattuna BUD/FOR-hoitoon. Viikoilla 21–24 vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ($p < 0,001$) Elebrato Ellipta -ryhmässä kuin BUD/FOR-ryhmässä (47 % ja 37 %; OR 1,59; 95 % CI 1,30–1,94).

Kohtauslääkkeen käyttö

FULFIL-tutkimuksessa Elebrato Ellipta vähensi merkitsevästi ($p < 0,001$) kohtauslääkkeen käyttöä viikoilla 1–24 verrattuna BUD/FOR-hoitoon (hoitojen ero -0,2 käyttökertaa vuorokaudessa; 95 % CI -0,3 – -0,1).

IMPACT-tutkimuksessa Elebrato Ellipta vähensi merkitsevästi ($p < 0,001$) kohtauslääkkeen käyttöä (käyttökertoja vuorokaudessa) kullakin 4 viikon ajanjaksolla verrattuna FF/VI- ja UMEC/VI-hoitoihin. Viikoilla 49–52 ero oli -0,28 käyttökertaa (95 % CI -0,37 – -0,19) verrattuna FF/VI-hoitoon ja -0,30 käyttökertaa (95 % CI -0,41 – -0,19) verrattuna UMEC/VI-hoitoon.

Yöheräily

IMPACT-tutkimuksessa Elebrato Ellipta vähensi keuhkohtaumataudista johtuvien yöheräilyjen keskiarvoista määrää tilastollisesti merkitsevästi verrattuna FF/VI-hoitoon (-0,05; 95 % CI -0,08 – -0,01; $p = 0,005$) ja UMEC/VI-hoitoon (-0,10; 95 % CI -0,14 – -0,05; $p < 0,001$) viikoilla 49–52. Yöheräilykertojen todettiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi myös kaikissa muissa aikapisteissä UMEC/VI-ryhmässä ($p < 0,001$) ja kaikissa, paitsi kahdessa aikapisteessä FF/VI-ryhmässä ($p \leq 0,021$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Elebrato Ellipta -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien keuhkohtaumataudin hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin yhdistelmää annettiin inhalaationa yhdestä inhalaattorista terveille henkilöille, kunkin komponentin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin silloin, kun vaikuttavia aineita annettiin joko flutikasonifuroaatti-vilanteroliyhdistelmänä tai umeklidinium-vilanteroliyhdistelmänä tai pelkkänä umeklidiniumhoitona.

FF/UMEC/VI-valmisteen populaatiofarmakokinetiikan analyysit tehtiin kolmen vaiheen III tutkimuksen yhdistetystä aineistosta, joka sisälsi 821 keuhkohtaumatautipotilasta. Kun FF/UMEC/VI-hoito annettiin yhdestä inhalaattorista (kolmoisyhdistelmänä), systeemiset flutikasonifuroaatti-, umeklidinium- ja vilanterolipitoisuudet (vakaan tilan C_{\max} ja AUC) olivat kahden inhalaattorin FF/VI + UMEC, kaksoisyhdistelmien (FF/VI ja UMEC/VI) sekä yksittäisten inhaloitujen lääkeaineiden (FF, UMEC ja VI) vaihteluvälin puitteissa. Kovariaattianalyysin perusteella flutikasonifuroaatin

näennäinen puhdistuma oli suurempi (42%) verrattaessa FF/VI-valmistetta FF/UMEC/VI-valmisteseen. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Imeytyminen

Flutikasonifuroaatti

Kun flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolivalmistetta annettiin inhalaationa terveille koehenkilöille, flutikasonifuroaatin maksimipitoisuus (C_{max}) saavutettiin 15 minuutin kuluttua. Kun flutikasoni-vilanterolia annettiin inhalaationa, flutikasonifuroaatin absoluuttinen hyötyosuus oli 15,2 % annoksesta, mikä johtui lähinnä keuhkoihin päätyneen inhaloidun annoksen osan imeytymisestä. Suun kautta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen flutikasonifuroaatti-vilanteroliannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 6 vuorokauden kuluessa, jolloin kumuloituminen oli enimmillään 1,6-kertaista.

Umeclidinium

Kun flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolivalmistetta annettiin inhalaationa terveille koehenkilöille, umeklidiniumin maksimipitoisuus (C_{max}) saavutettiin 5 minuutin kuluttua. Inhaloidun umeklidiniumin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 13 % annoksesta. Suun kautta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen umeklidiniumannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 7–10 vuorokauden kuluessa, jolloin kumuloituminen oli 1,5–2-kertaista.

Vilanteroli

Kun flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolivalmistetta annettiin inhalaationa terveille koehenkilöille, vilanterolin maksimipitoisuus (C_{max}) saavutettiin 7 minuutin kuluttua. Inhaloidun vilanterolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 27 %. Suun kautta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen umeklidinium-vilanteroliannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 6 vuorokauden kuluessa, jolloin kumuloituminen oli 1,5-kertaista.

Jakautuminen

Flutikasonifuroaatti

Laskimoon annetun flutikasonifuroaatin jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa 661 litraa. Flutikasonifuroaatin sitoutuminen punasoluihin on vähäistä. Plasman proteiineihin sitoutunut flutikasonifuroaatin osuus oli ihmisen plasmassa suuri, keskimäärin > 99,6 % *in vitro*.

Umeclidinium

Laskimoon annetun umeklidiniumin jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa 86 litraa. Plasman proteiineihin sitoutunut osuus oli ihmisen plasmassa keskimäärin 89 % *in vitro*.

Vilanteroli

Laskimoon annetun vilanterolin vakaan tilan aikainen jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa keskimäärin 165 litraa. Vilanterolin sitoutuminen punasoluihin on vähäistä. Plasman proteiineihin sitoutunut osuus oli ihmisen plasmassa keskimäärin 94 % *in vitro*.

Biotransformaatio

Flutikasonifuroaatti

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että flutikasonifuroaatti metaboloituu lähinnä CYP3A4:n (sytokromi P450 -entsyymien 3A4) välityksellä ja on kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Flutikasonifuroaatin ensisijainen metaboliareitti on S-fluorometyylikarbotioaattiryhmän hydrolysoituminen metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti heikentynyt kortikosteroidivaikutus. Systeeminen altistus metaboliiteille on pieni.

Umeclidinium

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että umeklidinium metaboloituu lähinnä CYP2D6:n (sytokromi P450 -entsyymien 2D6) välityksellä ja on kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Umeklidiniumin ensisijaiset metaboliareitit ovat oksidaatio (hydroksylaatio, O-dealkylaatio) ja sen jälkeen konjugaatio

(glukuronidaatio jne.). Näin muodostuu lukuisia metaboliitteja, joiden farmakologinen vaikutus on kanta-ainetta heikompi tai joiden farmakologista vaikutusta ei ole selvitetty. Systeminen altistus metaboliiteille on pieni.

Vilanteroli

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että vilanteroli metaboloituu lähinnä CYP3A4:n (sytokromi P450 -entsyymi 3A4) välityksellä ja on kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Vilanterolin ensisijainen metaboliareitti on O-dealkylaatio useiksi metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti kanta-ainetta heikompi beeta₁- ja beeta₂-agonistivaikutus. Ihmisellä toteutetussa tutkimuksessa, jossa radioaktiivisesti leimattua vilanterolia annettiin suun kautta, plasman metaboliaprofiilit vastasivat suurta ensikierron metaboliaa. Systeminen altistus metaboliiteille on pieni.

Eliminaatio

Flutikasonifuroaatti

Flutikasonifuroaatin näennäinen plasman eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 24 tuntia, kun flutikasonifuroaatti-vilanterolia annettiin inhalaationa. Laskimoon annettuna eliminaatiovaiheen puoliintumisaika oli keskimäärin 15,1 tuntia. Laskimoon annetun lääkeaineen puhdistuma plasmasta oli 65,4 litraa tunnissa. Laskimoon annetusta annoksesta noin 2 % erittyi virtsaan. Suun kautta annettu flutikasonifuroaatti poistui ihmiselimistöstä pääasiassa metaboloitumalla, ja metaboliitit erittyivät lähes yksinomaan ulosteeseen. Alle 1 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyi virtsaan.

Umeklidinium

Inhalaationa 10 vuorokauden ajan annetun umeklidiniumin eliminaation puoliintumisaika plasmasta oli keskimäärin 19 tuntia. Vakaassa tilassa 3–4 % vaikuttavasta aineesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Laskimoon annetun lääkeaineen plasmapuhdistuma oli 151 litraa tunnissa. Laskimoon annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta noin 58 % erittyi ulosteeseen ja noin 22 % virtsaan. Lääkkeestä peräisin olevan materiaalin erittyminen ulosteeseen laskimoon annetun annoksen jälkeen osoittaa erittymistä sappeen. Suun kautta annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 92 % erittyi pääasiallisesti ulosteeseen. Alle 1 % suun kautta annetusta annoksesta (1 % todetusta radioaktiivisuudesta) erittyi virtsaan, mikä viittaa merkityksettömän vähäiseen imeytymiseen oraalisen annoksen jälkeen.

Vilanteroli

Inhalaationa 10 vuorokauden ajan annetun vilanterolin eliminaation puoliintumisaika plasmasta oli keskimäärin 11 tuntia. Laskimoon annetun vilanterolin plasmapuhdistuma oli 108 litraa tunnissa. Radioaktiivisesti merkityn oraalisen vilanterolin annon jälkeen 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 30 % ulosteeseen. Vilanteroli eliminoitui ensisijaisesti metaboloitumalla, minkä jälkeen metaboliitit erittyivät virtsaan ja ulosteeseen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iän vaikutusta flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan analyysissä. Kliinisesti merkittäviä, annosmuutoksia vaativia vaikutuksia ei havaittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutuksia ei ole arvioitu potilailta, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Flutikasonifuroaatti-vilanterolilla ja umeklidinium-vilanterolilla on kuitenkin tehty tutkimuksia, joissa ei havaittu systeemisen flutikasonifuroaatti-, umeklidinium- tai vilanterolialtistuksen suurenemista. Proteiineihin sitoutumista arvioitiin *in vitro* -tutkimuksissa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ja terveillä koehenkilöillä. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittävää näyttöä muuttuneesta proteiineihin sitoutumisesta.

Hemodialyysin vaikutuksia ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutuksia ei ole arvioitu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Flutikasonifuroaatti-vilanterolilla ja umeklidinium-vilanterolilla on kuitenkin tehty tutkimuksia.

Elebrato Ellipta -valmisteessa olevaa flutikasonifuroaatti-vilanterolikomponenttia arvioitiin potilasryhmässä, joka kattoi kaikki maksan vajaatoiminnan vaikeusasteet (Child–Pugh-luokka A, B tai C). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen altistus flutikasonifuroaatille oli enimmillään kolme kertaa suurempi (FF 184 mikrogrammaa). Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat saivat puolikkaan annoksen (FF 92 mikrogrammaa). Vaikealla maksan vajaatoiminnalla ei tällä annoksella havaittu vaikutuksia systeemiseen altistumiseen. Varovaisuutta suositellaan siksi keskivaikeassa ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, mutta erityisiä annosmuutoksia ei suositella maksan toiminnan perusteella. Vilanterolin systeeminen altistus ei suurentunut merkitsevästi.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä systeemisen altistuksen suurenemisesta umeklidiniumille eikä vilanterolille (C_{\max} ja AUC). Umeklidiniumia ei ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä arvioitiin myös etnisen taustan, sukupuolen ja painon vaikutusta flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan.

Flutikasonifuroaatin $AUC_{(ss)}$ -estimaatit olivat 113:lla FF/UMEC/VI-hoitoa yhdestä inhalaattorista (27 % tutkittavista) saaneella itä-aasialaisella (japanilais- ja itä-aasialaistaustaisella) keuhkohtaumatautipotilaalla keskimäärin 30 % suuremmat kuin valkoihoisilla tutkittavilla. Nämä suuremmat systeemiset altistukset jäävät kuitenkin alle sen kynnyksarvon, jolla flutikasonifuroaatti indusoi seerumin ja virtsan kortisolipitoisuuksien laskua, eikä niitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Etninen tausta ei vaikuttanut umeklidiniumin eikä vilanterolin farmakokineettisiin parametreihin keuhkohtaumatautipotilailla.

Flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin systeemisissä altistuksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, jotka edellyttäisivät annoksen muuttamista etnisen taustan, sukupuolen tai painon perusteella.

Muihin potilasominaisuuksien osalta, hitailla CYP2D6-metaboloijilla tehdyssä tutkimuksessa CYP2D6-geenin polymorfian ei todettu kliinisesti merkitsevästi vaikuttavan systeemiseen umeklidiniumaltistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa havaitut flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin tai vilanterolin farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset olivat joko glukokortikoideille, muskariinireseptorin salpaajille tai beeta₂-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia. Flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin antaminen yhdessä koirille ei aiheuttanut merkittäviä uusia toksisia vaikutuksia, tai pelkkään flutikasonifuroaattiin, umeklidiniumiin tai vilanteroliin liittyvien odotettujen löydösten huomattavaa pahenemista.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Flutikasonifuroaatti

Flutikasonifuroaatti ei ollut genotoksinen standarditesteissä, eikä karsinogeeninen rottien ja hiirten koko eliniän kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa altistustasoilla, jotka AUC-arvon perusteella vastasivat 1,4-kertaisesti (rotta) ja 2,9-kertaisesti (hiiri) ihmisille suositellun päivittäisen 92 mikrogramman flutikasonifuroaattiannoksien aikaansaamaa altistusta.

Umeklidinium

Umeklidinium ei ollut genotoksinen standardoiduissa sarjatesteissä, eikä karsinogeeninen hiirien ja rottien koko eliniän kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa, joissa altistus AUC-arvon perusteella oli hiirillä ≥ 20 -kertainen ja rotilla ≥ 17 -kertainen verrattuna päivittäisen 55 mikrogramman umeklidiniumannoksen ihmiselle aiheuttamaan kliiniseen altistukseen.

Vilanteroli

Vilanteroli (alfa-fenyylisinnamaattina) ja trifenyylitietikkahappo eivät olleet genotoksisia, minkä perusteella vilanteroli (trifenataattina) ei aiheuta genotoksista vaaraa ihmisille. Vilanterolitrifenataatti aiheutti proliferatiivisia vaikutuksia naarasrottien ja -hiirten lisääntymiselimissä ja rotan aivolisäkkeessä elinikäisissä inhalaatiotutkimuksissa, mikä vastasi muista beeta₂-agonisteista tehtyjä havaintoja. Kasvainten ilmaantuvuus ei suurentunut rotilla eikä hiirillä, kun laskettu altistus AUC-arvon perusteella oli hiirillä 0,9-kertainen ja rotilla 22-kertainen verrattuna päivittäisen 22 mikrogramman vilanteroliannoksen tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Flutikasonifuroaatilla, umeklidiniumilla ja vilanterolilla ei ollut haittavaikutuksia uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

Flutikasonifuroaatti

Flutikasonifuroaatti ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla, mutta se viivästytti kehitystä rotilla ja aiheutti kaneille keskenmenoja emolle toksisilla annoksilla. Rotilla ei havaittu kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun altistus AUC-arvon perusteella oli 6,6-kertainen verrattuna päivittäisen 92 mikrogramman annosten tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä. Flutikasonifuroaatilla ei ollut rottien pre- eikä postnataalisessa kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Umeklidinium

Umeklidinium ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa rotan ihon alle annettu umeklidinium johti emon painonnousun hidastumiseen ja ruoan kulutuksen vähenemiseen, sekä vieroittamattomien poikasten painon vähäiseen laskuun, kun emoille annettu annos oli 180 mikrogrammaa/kg/vrk (AUC-arvon perusteella laskettuna noin 61-kertainen verrattuna päivittäisen 55 mikrogramman umeklidiniumannoksen tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä).

Vilanteroli

Vilanteroli ei ollut teratogeeninen rotilla. Kaneilla toteutetuissa inhalaatiotutkimuksissa vilanteroli aiheutti samanlaisia vaikutuksia, kuin muilla beeta₂-agonisteilla (suulakihalkio, avoimet silmäluomet, rintalastan segmenttien yhteen luutumisen ja raajojen taipuminen/kiertyminen virheasentoon). Ihon alle annettuna ei havaittu vaikutuksia, kun altistus AUC-arvon perusteella oli 62-kertainen verrattuna päivittäisen 22 mikrogramman annosten tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä. Vilanterolilla ei ollut rottien pre- eikä postnataalisessa kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Laatikon ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 6 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

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

Pidä inhalaattori sinetöidyssä laatikossaan suojassa kosteudelta. Poista inhalaattori pakkauksesta vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ellipta-inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, beige suukappaleen suojust ja annoslaskuri. Se on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on silikageeliä sisältävä kuivatusainepussi. Laatikossa on repäistävä foliokansi.

Inhalaattori on moniosainen laite, jonka valmistusaineet ovat polypropeeni, HDPE, polyoksimetyyleeni, polybutyleenitereftalaatti, akryylinitriilibutadienistyreeni, polykarbonaatti ja ruostumaton teräs.

Inhalaattori sisältää kaksi alumiinifoliolaminaattiliuskaa, joista saadaan yhteensä 14 tai 30 annosta (14 tai 30 päivän tarvetta vastaava määrä). Jokainen annos yhdessä liuskassa sisältää flutikasonifuroaattia, ja toisessa liuskassa jokainen annos sisältää umeklidiniumia (bromidina) ja vilanterolia (trifenataattina).

Pakkauskoost: 1 inhalaattori, jossa 14 tai 30 annosta.

Kerrannaispakkaukset, joissa on 90 annosta (3 inhalaattoria, joissa 30 annosta).

Kaikkia pakkauskoostja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

Inhalaattori on pakkauksessa, jonka sisällä on kosteutta vähentävä kuivatusainepussi.

Kuivatusainepussi on hävitettävä. Sitä ei saa avata, niellä, eikä sen sisältöä saa joutua hengitysteihin. Potilasta tulee neuvoa, että pakkausta ei saa avata, ennen kuin potilas on valmis inhaloimaan annoksen.

Laite on suljettuna, kun se otetaan ensimmäisen kerran pois pakkauksesta. ”Käytettävä ennen - päiväys” tulisi kirjoittaa sille varattuun tilaan laitteen etiketissä ja kotelossa. Päiväys pitää lisätä heti, kun inhalaattori on otettu pois pakkauksesta. ”Käytettävä ennen - päiväys” on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää. Laatikko voidaan hävittää avaamisen jälkeen.

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

Yhdellä inhalaatiokerralla ei voi ottaa vahingossa ylimääräistä annosta eikä kaksinkertaista annosta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1237/001
EU/1/17/1237/002
EU/1/17/1237/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.11.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.7.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (YKSITTÄISPAKKAUKSET)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elebrato Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu flutikasonifuroaatti/umeklidinium/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. APUAINEET

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

1 inhalaattori, jossa 14 annosta

1 inhalaattori, jossa 30 annosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon

Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivatusainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

Käytettävä ennen:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1237/001
EU/1/17/1237/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

elebrato ellipta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (BLUE BOX -TIEDOILLA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elebrato Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu flutikasonifuroaatti/umeklidinium/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. APUAINEET

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

Kerrannaispakkaus: 90 annosta (3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon

Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivatusainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1237/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

elebrato ellipta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN FOLIOLAMINAATTILAATIKKO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elebrato Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu flutikasonifuroaatti/umeklidinium/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. APUAINEET

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

1 inhalaattori, jossa 30 annosta

Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon

Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivatusainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

Käytettävä ennen:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1237/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

elebrato ellipta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

FOLIOLAMINAATTILAATIKON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elebrato Ellipta 92/55/22 mikrog inhalaatiojauhe
fluticasonium furoas/umeclidinium/vilanterolum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
GSK Logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

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

14 annosta
30 annosta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LAITTEEN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Elebrato Ellipta 92/55/22 mikrog inhalaatiojauhe
fluticasonum furoas/umeclidinium/vilanterolum
Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.
Käytettävä ennen:

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

14 annosta
30 annosta

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Elebrato Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

flutikasonifuroaatti/umeklidinium/vilanteroli

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Elebrato Ellipta on ja mihin sitä käytetään

Mitä Elebrato Ellipta on

Elebrato Ellipta sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta, flutikasonifuroaattia, umeklidiniumbromidia ja vilanterolia. Flutikasonifuroaatti kuuluu kortikosteroidien lääkeaineryhmään, josta käytetään usein pelkästään nimitystä steroidit. Umeklidiniumbromidi ja vilanteroli kuuluvat keuhkoputkia laajentavien lääkeaineiden ryhmään, josta käytetään nimitystä bronkodilaattorit.

Mihin Elebrato Ellipta -valmistetta käytetään

Elebrato Ellipta -valmistetta käytetään aikuisten keuhkohtaumataudin (COPD) hoitoon. Keuhkohtaumatauti on pitkäaikainen sairaus, jossa ilmenee hengitysvaikeuksia, jotka vähitellen pahenevat.

Keuhkohtaumataudissa keuhkoputkia ympäröivät lihakset supistuvat, jolloin hengittäminen vaikeutuu. Tämä lääke laajentaa näitä lihaksia keuhkoissa ja vähentää pienten hengitysteiden turvotusta ja ärsytystä, mikä helpottaa ilman virtausta sisään ja ulos. Säännöllisesti käytettynä se voi auttaa pitämään hengitysvaikeudet hallinnassa ja vähentää keuhkohtaumataudin vaikutuksia jokapäiväisessä elämässä.

Elebrato Ellipta -valmistetta on käytettävä joka päivä, ei vain silloin kun sinulla on hengitysvaikeuksia tai muita keuhkohtaumataudin oireita. Elebrato Ellipta -valmistetta ei tule käyttää äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkumisen lievittämiseen. Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengitettävää (inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia). Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ei ole nopeavaikutteista kohtauslääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Elebrato Ellipta -valmistetta

Älä käytä Elebrato Ellipta -valmistetta:

- jos olet allerginen flutikasonifuroaatile, umeklidiniumille, vilanterolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Elebrato Ellipta -valmistetta

- jos sinulla on **astma** (Älä käytä Elebrato Ellipta -valmistetta astman hoitoon)
- jos sinulla on **sydänvaivoja** tai **korkea verenpaine**
- jos sinulla on **maksasairaus**
- jos sinulla on **keuhkotuberkuloosi** tai **jokin pitkäkestoinen tai hoitamaton infektio**
- jos sinulla on silmäsairaus, josta käytetään nimitystä **ahdaskulmaglaukooma**
- jos sinulla on **suurentunut eturauhanen, virtsaamisvaikeuksia** tai **virtsaumpi**
- jos sinulla on **epilepsia**
- jos sinulla on **kilpirauhasvaivoja**
- jos veresi **kaliumpitoisuus** on **alhainen**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos huomaat näön hämärtymistä tai muita **näköhäiriöitä**.

Tarkista asia lääkäriltä, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen

Jos sinulla ilmenee puristavaa tunnetta rintakehässä, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta heti Elebrato Ellipta -annoksen ottamisen jälkeen:

lopeta tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon, sillä kyseessä voi olla vakava tila, jota kutsutaan nimellä paradoksaalinen bronkospasmi.

Silmäoireet Elebrato Ellipta -hoidon aikana

Jos sinulla ilmenee kipua tai epämukavuuden tuntua silmissä, tilapäistä näön hämärtymistä, näet valokehiä tai värittyneitä näkymiä, sekä silmien punoitusta Elebrato Ellipta -hoidon aikana:

lopeta tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon. Nämä voivat olla oireita akuutin ahdaskulmaglaukooman kohtauksesta.

Keuhkokuume

Koska käytät tätä lääkettä keuhkohtaumataudin hoitoon, sinulla saattaa olla suurentunut riski sairastua keuhkokuumeeseen. Ks. kohdasta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” oireet, joihin sinun on syytä kiinnittää huomiota, kun käytät tätä lääkettä.

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyy tällaisia oireita.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Elebrato Ellipta

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

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

- beetasalpaajat (kuten propranololi), joita käytetään korkean verenpaineen tai muiden sydänsairauksien hoitoon
- ketokonatsoli tai itrakonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon

- klaritromysiini tai telitromysiini, joita käytetään bakteri-infektioiden hoitoon
- ritonaviiri tai kobisistaatti, joita käytetään HIV-infektion hoitoon
- valmisteet, jotka alentavat kaliumin määrää veressä, kuten esimerkiksi diureetit (nesteenpoistolääkkeet) tai jotkut keuhkoastmataudin ja astman hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten metyyliksantiini tai steroidit)
- muut tämän valmisteen kaltaiset pitkävaikutteiset lääkkeet, joita käytetään hengitysvaikeuksien hoitoon, esim. tiotropium tai indakateroli. Älä käytä Elebrato Ellipta -valmistetta, jos käytät jo näitä lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin näistä. Lääkäri saattaa haluta seurata tilaasi tarkemmin, jos käytät jotakin näistä valmisteista, koska ne voivat lisätä Elebrato Ellipta -valmisteen hättävää vaikutusta.

Raskaus ja imetys

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

Ei tiedetä, erittyvätkö tämän lääkkeen sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Elebrato Ellipta -valmisteen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä imetyksen aikana, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

Elebrato Ellipta sisältää laktoosia

Jos lääkäri on todennut, ettei elimistösi siedä (intoleranssi) joitakin sokereita, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

3. Miten Elebrato Ellipta -valmistetta käytetään

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

Suosittelun annos on yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa, samaan vuorokauden aikaan joka päivä. Lääke otetaan vain kerran vuorokaudessa, sillä sen vaikutus kestää 24 tuntia.

Älä käytä lääkettä enempää kuin lääkäri on määrännyt.

Käytä Elebrato Ellipta -valmistetta säännöllisesti

On hyvin tärkeää, että käytät Elebrato Ellipta -valmistetta joka päivä lääkärin ohjeiden mukaan. Tämä auttaa sinua pysymään oireettomana koko päivän ja yön.

Elebrato Ellipta -valmistetta **ei** tule käyttää **äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkumisen** lievittämiseen. Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengittävää (inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia).

Miten laitetta käytetään

Katso yksityiskohtaiset tiedot tämän pakkausselosteen lopusta, kohdasta ”*Vaihteelliset käyttöohjeet*”.

Elebrato Ellipta on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Elebrato Ellipta -valmiste on käyttövalmis, kun foliolaminaattilaatikko avataan.

Jos oireet eivät lievity

Jos keuhkohtaumataudin oireet (hengenhadistus, hengityksen vinkuminen, yskä) eivät lievity tai pahenevat, tai jos käytät nopeavaikutteista kohtauslääkettäsi tavallista useammin:

ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Jos käytät enemmän Elebrato Ellipta -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa suuremman annoksen tätä lääkettä, **kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta**, sillä saatat tarvita lääkärin hoitoa. Jos mahdollista, näytä heille laite, lääkepakkaus tai tämä pakkausseloste. Sydämesi saattaa sykkiä normaalia nopeammin tai sinulla voi olla vapiseva olo, näköhäiriöitä, kuiva suu tai päänsärkyä.

Jos unohtat käyttää Elebrato Ellipta -valmistetta

Älä inhaloi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Inhaloi vain seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos hengityksesi alkaa vinkua tai sinulle tulee hengenhadistusta, ota nopeavaikutteista hengitettävää kohtauslääkettäsi (esim. salbutamolia) ja ota yhteyttä lääkäriin.

Jos lopetat Elebrato Ellipta -valmisteen käytön

Käytä tätä lääkettä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Älä keskeytä hoitoa, vaikka voitisi olisi jo parempi, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin, sillä oireesi saattavat pahentua.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Allergiset reaktiot

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

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

- ihottuma tai ihon punoitus, nokkosrokko (*urtikaria*)
- turvotus, pääasiassa kasvojen ja suun turvotus (*angioedeema*)
- hengityksen vinkuminen, yskä tai hengitysvaikeudet
- äkillinen heikkouden tai huimauksen tunne (joka voi johtaa pyörtymiseen tai tajuttomuuteen).

Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen

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

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla (yleinen haittavaikutus)

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista oireista, kun käytät Elebrato Ellipta -valmistetta – ne voivat olla keuhkokuumeen oireita:

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

Muut haittavaikutukset

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- hiivasieni-infektion aiheuttamia aristavia, koholla olevia läiskiä suussa tai kurkussa (kandidiaasi). Suun huuhteleva vedellä heti Elebrato Ellipta -valmisteen käytön jälkeen voi auttaa estämään tämän haittavaikutuksen.
- nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektio

- ylähengitysteiden infektio
- nenän kutina, vuotaminen tai tukkoisuus
- suun takaosan ja kurkun kipu
- nenän sivuonteloiden tulehdus
- keuhkoputkentulehdus (*bronkiitti*)
- flunssa (*influenssa*)
- nuhakuume
- päänsärky
- yskä
- kipu virtsaamisen yhteydessä ja tiheä virtsaamistarve (mahdollisia virtsatieinfektion merkkejä)
- nivelkipu
- selkäkipu
- ummetus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- epäsäännöllinen sydämen syke
- nopeampi sydämen syke
- käheys
- luiden haurastuminen, joka voi johtaa luunmurtumiin
- suun kuivuminen
- makuhäiriö
- näön hämärtyminen
- kohonnut silmänpaine
- silmäkipu.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- allergiset reaktiot (ks. edellä kohdassa 4)
- virtsaamisvaikeudet (virtsaampi)
- kipu tai epämukavuus virtsatessa (*dysuria*)
- tietoisuus sydämen sykkeestä (sydämentykytys)
- levottomuus
- vapina
- lihaskouristukset
- veren sokeritason nousu (*hyperglykemia*).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Elebrato Ellipta -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, laatikossa ja laitteessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä inhalaattori sinetöidyssä laatikossaan suojassa kosteudelta. Poista laite laatikosta vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Kun pakkaus on avattu, laitetta voidaan käyttää enintään 6 viikkoa. Aika alkaa siitä päivämäärästä, kun pakkaus on avattu. Kirjoita laitteen etiketissä varattuun tilaan

päivämäärä, johon mennessä lääke on heitettävä pois. Päivämäärä tulisi lisätä heti, kun laite on poistettu pakkauksesta.

Jos laitetta säilytetään jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Elebrato Ellipta sisältää

Vaikuttavat aineet ovat flutikasonifuroaatti, umeklidiniumbromidi ja vilanteroli.

Yksi inhaloitu annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia vastaten 55 mikrogrammaa umeklidiniumia, sekä 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohdasta 2 ”Elebrato Ellipta sisältää laktoosia”) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Elebrato Ellipta on inhalaatiojauhe, annosteltu.

Ellipta-inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, beige suukappaleen suojus ja annoslaskuri. Laite on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on repäistävä foliokansi. Foliolaminaattilaatikko sisältää kosteutta vähentävän kuivatusainepussin.

Vaikuttavat aineet ovat valkoista jauhetta, ja ne on pakattu erillisiin alumiinifolioliuskoihin, jotka ovat inhalaattorin sisällä.

Elebrato Ellipta on saatavana 1 inhalaattorin pakkauksissa, joissa on joko 14 tai 30 annosta (14 tai 30 päivän tarvetta vastaava määrä) ja kerrannaispakkauksissa, joissa on 90 annosta (3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta) (90 päivän tarvetta vastaava määrä).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: + 370 52 691 947

It@berlin-chemie.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

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

Ελλάδα

Guidotti Hellas A.E.

Τηλ: + 30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100
ninfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

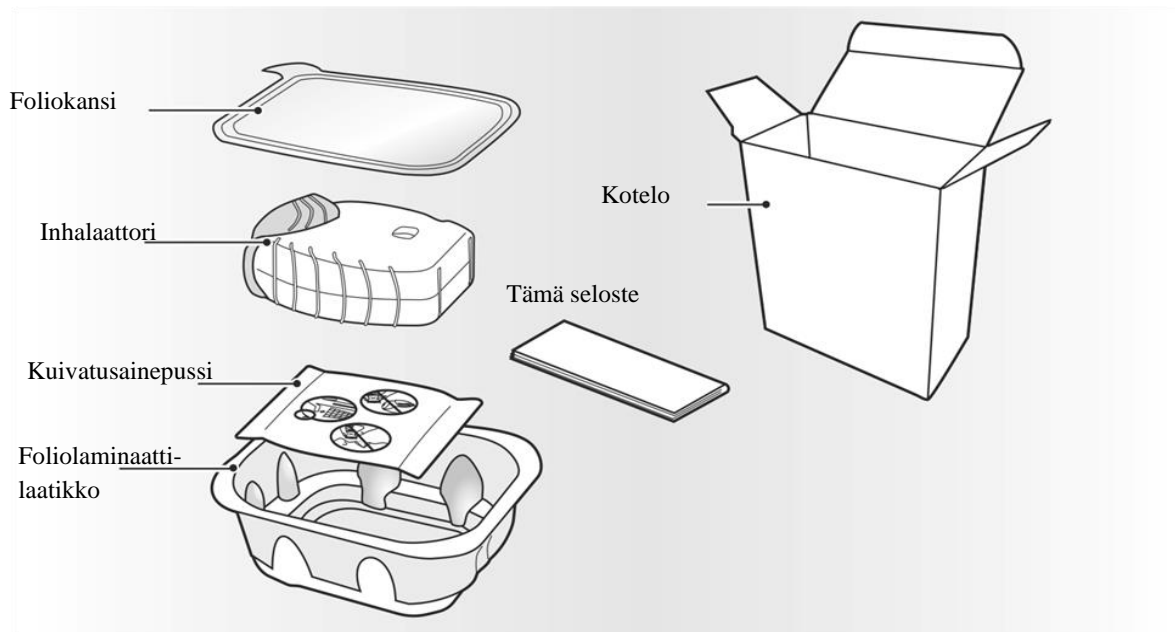
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaiheittaiset käyttöohjeet

Mikä Ellipta-inhalaattori on?

Kun käytät Elebrato Ellipta -valmistetta ensimmäistä kertaa, sinun ei tarvitse tarkistaa, että laite toimii oikein; se sisältää valmiiksi annosteltuja annoksia, ja on heti käyttövalmis.

Elebrato Ellipta -inhalaattorin kotelon sisältö



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



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

Jos laitetta säilytetään jääkaapissa, anna inhalaattorin palautua huoneenlämpöiseksi vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

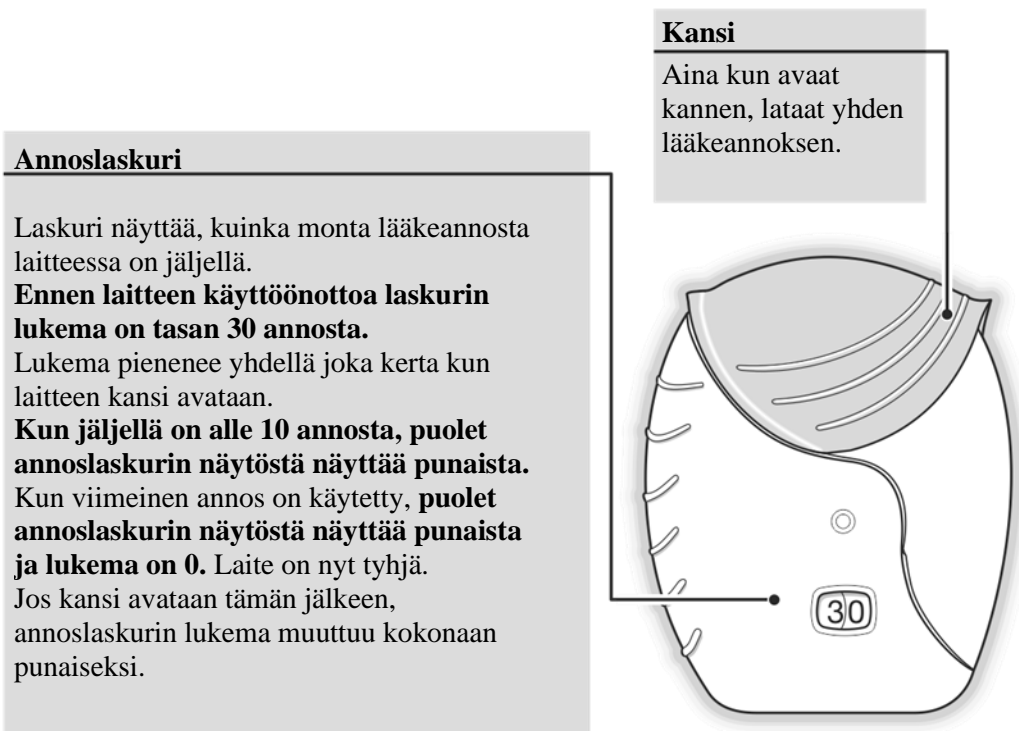
Alla olevat vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat sekä 30 annoksen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) että 14 annoksen (14 päivän tarvetta vastaava määrä) Ellipta-inhalaattoria.

1) Lue tämä ennen kuin aloitat

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

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

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



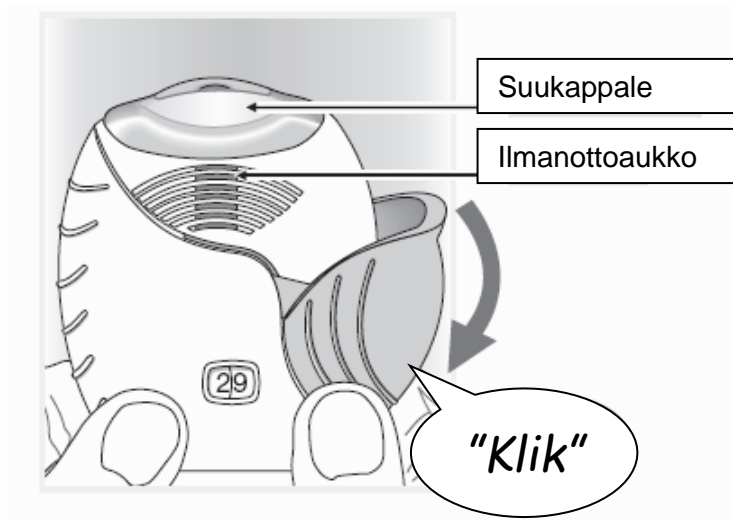
Kun jäljellä on alle 10 annosta 14 annoksen laitteelle, puolet annoslaskurin näytöstä näyttää punaista. Kun viimeinen annos on käytetty, annoslaskurin näyttö näyttää puoliksi punaista ja lukema on 0. Annoslaskurin näyttö näyttää kokonaan punaista, jos kansi avataan uudelleen.

2) Valmistele annos

Avaa kansi vasta, kun olet valmis ottamaan annoksen.

Älä ravista laitetta.

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



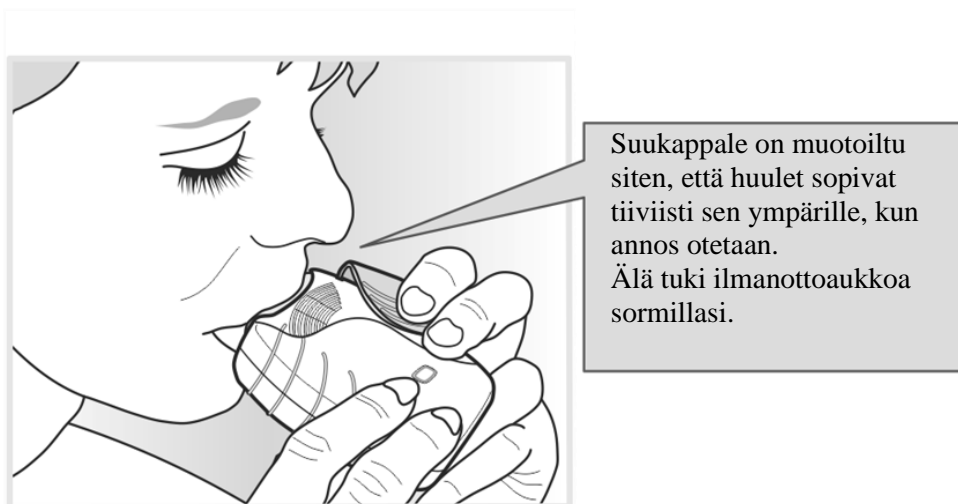
Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi.

Laitteen laskurin lukema pienenee **yhdellä**.

- **Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen ("klik") jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta.** Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.
- **Älä ravista laitetta missään vaiheessa.**

3) Lääkkeen ottaminen

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



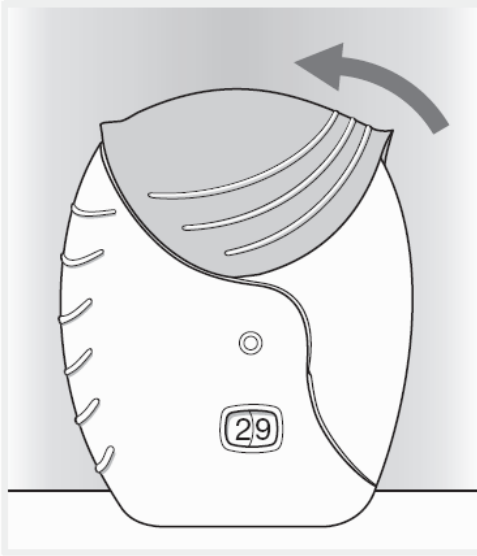
- Hengitä sisään yksi pitkä, tasainen ja syvä sisäänveto. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).
- Ota suukappale pois suusta.
- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.

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

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

4) Sulje laitteen kansi ja huuhtelee suu

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



- **Huuhtele suu vedellä lääkkeenoton jälkeen. Älä niele.**
Tämä vähentää mahdollista lääkkeen aiheuttamaa suun ja kurkun ärsytystä.