

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur inniheldur u.þ.b. 25 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, afmældir skammtar.

Hvítt duft í ljósgráu innöndunartæki (Ellipta) með gulu loki á munnstykki og skammtateljara.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Astmi

Revinty Ellipta er ætlað til notkunar við reglulega astma meðferð hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri þegar notkun samsetts lyfs (langverkandi beta₂-örva og barkstera til innöndunar) á við:

- Þegar ekki næst viðunandi stjórn á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og skjótvirkum beta₂-örvum til innöndunar „eftir þörfum“.
- Þegar viðunandi stjórn hefur náðst á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og langverkandi beta₂-örva.

Langvinn lungnateppa

Revinty Ellipta er ætlað til meðferðar á einkennum langvinnrar lungnateppu hjá fullorðnum með FEV₁ < 70% af áætluðu eðlilegu gildi (eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) og sögu um endurtekna versnun, þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Astmi

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

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri

Íhuga skal eina innöndun af 92/22 míkrógramma upphafsskammt af Revinty Ellipta einu sinni á dag hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem þarfnast lítills til meðalstórs skammts af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta₂-örva. Ef ekki næst fullnægjandi stjórn sjúkdómnum með Revinty Ellipta 92/22 míkróg, má auka skammtinn upp í 184/22 míkróg, sem getur gefið betri árangur við astmastjórnun.

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

Íhuga skal notkun Revinty Ellipta 184/22 míkróg hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem þurfa að fá hærri skammta af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta₂-örva

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

Ef einkenni koma fram á tímabilinu á milli skammta, skal nota skjótvirkan beta₂-örva til að létta strax á einkennum.

Börn yngri en 12 ára:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Revinty Ellipta hjá börnum yngri en 12 ára við notkun gegn astma.

Ekki á að nota Revinty Ellipta hjá börnum yngri en 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2.

Langvinn lungnateppa

Fullorðnir 18 ára og eldri

Ein innöndun af Revinty Ellipta 92/22 míkróg einu sinni á dag.

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

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

Börn

Notkun Revinty Ellipta við langvinnri lungnateppu hjá börnum (yngri en 18 ára) á ekki við.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

Revinty Ellipta er aðeins til innöndunar um munn.

Það skal gefa á sama tíma dags, dag hvern.

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

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

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

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

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

Ellipta innöndunartækinu er pakkað í bakka sem inniheldur þurrkpoka til að minnka raka. Hendið þurrkpokanum og ekki má opna hann, borða eða anda honum að sér. Sjúklingum skal ráðlagt að opna ekki bakkann fyrr en þeir eru tilbúnir að anda inn skammti.

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

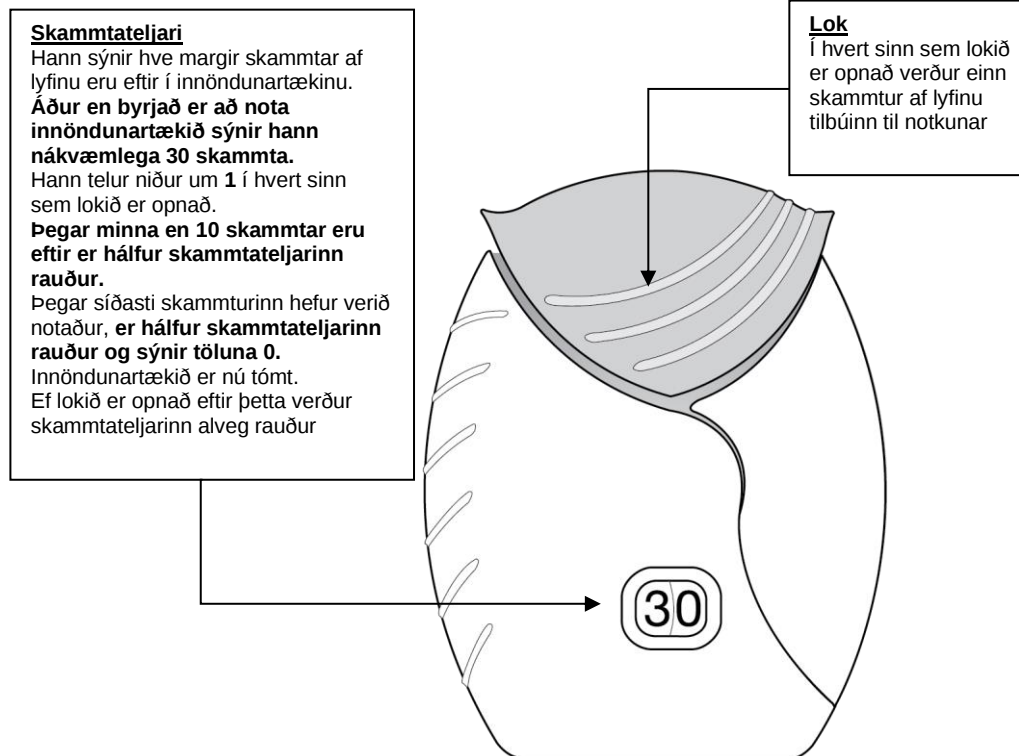
Leiðbeiningarnar, skref fyrir skref, fyrir 30 skammta Ellipta innöndunartæki (30 daga birgðir) hér á eftir, eiga einnig við fyrir 14 skammta Ellipta innöndunartæki (14 daga birgðir).

Leiðbeiningar um notkun

1. Lesið þetta áður en byrjað er

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

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

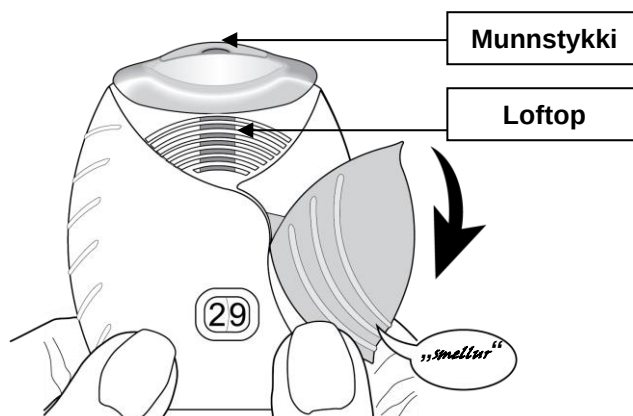


2. Undirbúningur skammts

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

Renndu lokinu niður þar til „smellur“ heyrst. Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Skammtateljarinn telur niður um 1 því til staðfestingar. Ef skammtateljarinn telur ekki niður þegar „smellur“ heyrst gefur innöndunartækið ekki skammt og skal því skila tækinu aftur í apótekið og fá ráðleggingar.

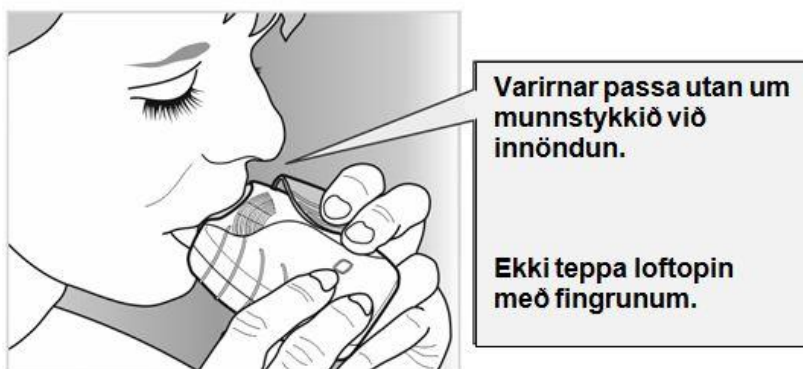


3. Hvernig á að anda lyfinu inn

Halda skal innöndunartækinu langt frá munninum og anda eins vel frá sér og hægt er með góðu móti en ekki skal anda frá sér í gegnum innöndunartækið.

Setja skal munnstykkið á milli varanna og loka þeim vel utan um tækið. Ekki skal teppa loftopin með fingrunum meðan á notkun stendur.

- Anda skal rólega, jafnt og djúpt að sér. Halda skal niðri í sér andanum eins lengi og hægt er (a.m.k. 3-4 sekúndur).
- Taktu innöndunartækið frá munninum.
- Anda skal hægt og rólega frá sér.



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

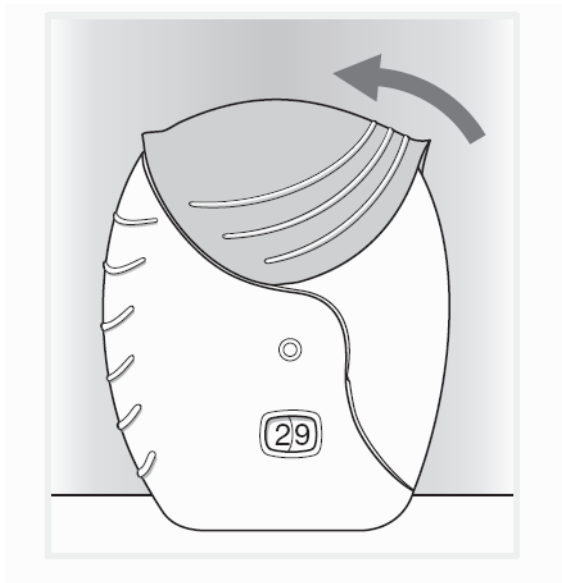
Hreinsa má munnstykkið með þurri bréfpurrku áður en lokinu er rennt til baka.

4. Lokið innöndunartækinu og skolið munninn

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

Skolaðu munninn með vatni eftir notkun innöndunartækisins, ekki kyngja.

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



4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúkdómsversnun

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

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

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

Óvæntur berkjukrampi

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

Áhrif á hjarta og æðar

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

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

Áhrif barkstera í líkamanum

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

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

Sjóntruflanir

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

Blóðsykurshækkun

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

Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

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

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

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

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

Lungnabólga hjá sjúklingum með astma

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjamilliverkanir af klínískri þýðingu við flútíkasónfúróat/vílanteról eru taldar ólíklegar við klínísku skammta vegna þeirrar lágu plasmaþéttni sem kemur fram eftir innandaða skammta.

Milliverkanir við beta-blokka

Beta₂-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hindrað áhrif beta₂-adrenvirkra örva. Samhliða notkun bæði ósértækra og sértækra beta₂-adrenvirkra blokka skal forðast nema notkun þeirra sé mjög brýn.

Milliverkanir við CYP3A4-hemla

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

Gæta skal varúðar við gjöf samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketókónazóli, rítónavíri, lyfjum sem innihalda cobicistat) vegna hugsanlegrar aukningar á altækri útsetningu fyrir bæði flútíkasónfúróati og vílanteróli. Forðast skal samhliðanotkun nema að ávinningur vegi þyngra en aukin hættu á óæskilegum áhrifum vegna altækra barkstera en fylgjast skal með þeim sjúklingum m.t.t. altækra óæskilegra áhrifa barkstera. Rannsókn á CYP3A4 milliverkunum, með endurteknum skömmtum var gerð hjá heilbrigðum einstaklingum með flútíkasónfúróat/vílanteról samsetningunni (184/22 mÍkróg) og öfluga CYP3A4-hemlinum ketókónazóli (400 mg). Að meðaltali jókst AUC₍₀₋₂₄₎ um 36% og C_{max} um 33% fyrir flútíkasónfúróat, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir flútíkasónfúróati tengdist 27% lækkun á 0-24 klst. vegnu meðaltali kortisóls í sermi. Að meðaltali jókst AUC_(0-t) um 65% og C_{max} um 22% fyrir vílanteról, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir vílanteróli hafði ekki í för með sér aukin altæk áhrif tengd beta₂-örvum á hjartsláttartíðni, kalíum í blóði eða QTcF-bil.

Milliverkanir við P-glýkópróteinhemla

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

Adrenvirk lyf

Samtímisgjöf annarra adrenvirkra lyfja (einna sér eða sem hluta samsettrar meðferðar) getur aukið aukaverkanir flútíkasónfúróats/vílanteróls. Revinty Ellipta skal ekki gefa samhliða öðrum langverkandi beta₂-adrenvirkum örvum eða lyfjum sem innihalda langverkandi beta₂-adrenvirka örva.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um útskilnað flútíkasónfúróats eða vílanteróltrífenats og/eða umbrotsefna þeirra í brjóstamjólki. Aðrir barksterar og beta₂-örvar greinast hins vegar í brjóstamjólki (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu hjá nýburum/ungbörnum sem eru á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstagjöfinni eða meðferðinni með flútíkasónfúróati/vílanteróli að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

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

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun flútíkasónfúróats og vílanteróls voru höfuðverkur og nefkoksþólga. Fyrir utan lungnabólgu og beinbrot voru öryggisupplýsingar svipaðar hjá sjúklingum með astma og langvinna lungnateppu. Í klínískum rannsóknum var oftast greint frá lungnabólgu og beinbrotum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu.

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Lungnabólga (sjá kafla 4.4)

Í heildar greiningu á endurteknu (replicate) 1 árs rannsóknunum tveimur á miðlungi alvarlegri til alvarlegri langvinnri lungnateppu (meðalhlutfall FEV₁ var í skimun 45% af áætluðu eðlilegu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs, staðalfrávik (SD) 13%) sem hafði versnað á síðastliðnu ári (n=3.255) var fjöldi lungnabólguvika á hver 1.000 sjúklingaár 97,9 í FF/VI 184/22 míkróg, 85,7 í FF/VI

92/22 míkróg hópnum og 42,3 í VI 22 míkróg hópnum. Alvarleg lungnabólgutilvik á hver 1.000 sjúklingaár voru 33,6, 35,5 og 7,6 fyrir þessa sömu hópa, en tilvik mjög alvarlegrar lungnabólgu á hver 1.000 sjúklingaár voru 35,1 fyrir FF/VI 184/22 míkróg, 42,9 með FF/VI 92/22 míkróg, 12,1 með VI 22 míkróg. Lífshættuleg lungnabólgutilvik, aðlöguð samkvæmt útsetningu, voru 8,8 fyrir FF/VI 184/22 míkróg miðað við 1,5 fyrir FF/VI 92/22 míkróg og 0 fyrir VI 22 míkróg.

Í samburðarrannsókn með lyfleysu (SUMMIT) hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu (meðalhluftfall FEV_1 var í skimun 60% af áætluðu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs, SD 6%) og sögu um eða í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum var tíðni lungnabólgu með FF/VI, FF, VI og lyfleysu; aukaverkanir (6%; 5%; 4%; 5%); alvarlegar aukaverkanir (3%; 4%; 3%; 3%); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (0,3%; 0,2%; 0,1%, 0,2%); hlutfall aðlagað útsetningu (á 1.000 meðferðarár) var; aukaverkanir (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); alvarlegar aukaverkanir (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (1,8; 1,5; 0,9; 1,4), talið í sömu röð.

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

****Beinbrot**

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

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Ofskömmtnun flúttikasónfúróats/vílanteróls getur valdið einkennum vegna verkunar hvors þáttar um sig, þ.m.t. þeim sem koma fram við ofskömmtnun annarra beta₂-örva og í samræmi við þekkt áhrif barkstera til innöndunar (sjá kafla 4.4).

Meðferð

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

Aðeins skal íhuga notkun lyfja með sértæk beta-blokkandi áhrif á hjarta, við veruleg áhrif ofskömmtnunar vílanteróls sem hafa klíníska þýðingu og svara ekki stuðningsmeðferð. Gæta skal

varúðar við notkun lyfja með sértæk beta-blokkandi áhrif á hjarta hjá sjúklingum með sögu um berkjukrampa.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Flútíkasónfúróat og vílanteról tilheyra tveimur lyfjaflokkum (tilbúnum barksterum og sértækum, langverkandi beta₂-viðtakaörvum).

Lyfhrif

Flútíkasónfúróat

Flútíkasónfúróat er tilbúinn þríflúortengdur barksteri með öfluga bólgueyðandi virkni. Verkunarháttur flútíkasónfúróats gegn astma og einkennum langvinnrar lungnateppu er ekki þekktur nákvæmlega. Barkstarar hafa reynst hafa breiða virkni í mörgum tegundum frumna (t.d. rauðkyrningum, stórátfrumum, eítílfrumum) og boðum (t.d. frumuboðum (cytokines) og efnatögum (chemokines) sem taka þátt í bólgumyndun).

Vílanteróltrífenatat

Vílanteróltrífenatat er sértækur langverkandi beta₂-adrenvirkur örvi (LABA). Lyfjafræðileg áhrif virkra efna sem eru beta₂-adrenvirkir örvar, þ.m.t. vílanteróltrífenatats, eru a.m.k. að hluta vegna örvunar adenýlatcýklasa innan frumna, ensímsins sem hvetur umbreytingu adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga-3', 5'-adenósíneinfosfat (hringlaga AMP). Aukin þéttni hringlaga AMP veldur slökun í sléttum vöðvum í berkjum og hindrar losun boðfna fyrir skyndilegt ofnæmi úr frumum, einkum mastfrumum.

Milliverkanir verða á milli sameinda barkstera og langverkandi beta₂-adrenvirkra örva. Þannig virkja sterarnir beta₂-viðtaka genið, auka fjölda og næmi viðtaka og langverkandi beta₂-adrenvirkir örvar undirbúa sykursteraviðtaka fyrir steraháða virkjun og auka yfirfærslu frumukjarna. Þessi samverkandi áhrif endurspeglast í aukinni bólgueyðandi virkni, sem sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* í fjölda bólgufrumna sem tengjast lífeðlismeinafræði bæði astma og langvinnrar lungnateppu. Í einkjarnafrumum í útæðablóði einstaklinga með langvinna lungnateppu sáust meiri bólgueyðandi áhrif með samsetningunni flútíkasónfúróat/vílantról, samanborið við flútíkasónfúróat eingöngu við þéttni sem næst með klínískum skömmtum. Öflugri bólgueyðandi áhrif langverkandi beta₂-adrenvirkra örvans í lyfinu voru svipuð og náðust með öðrum samsetningum innöndunarstera og langverkandi beta₂-adrenvirkra örva.

Verkun og öryggi

Astmi

Lagt var mat á öryggi og verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls, hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma, í þremur III. stigs, slembuðum, mislöngum, tvíblindum rannsóknum (HZA106827, HZA106829 og HZA106837). Allir þátttakendur notuðu barkstera til innöndunar, með eða án langverkandi beta₂-adrenvirkis örva, í a.m.k. 12 vikur fyrir komu 1. Í HZA106837 hafði a.m.k. ein

versnun komið upp hjá hverjum sjúklingi þannig að meðferð með barksterum til inntöku varð nauðsynleg á árinu fyrir komu 1. HZA106827 var 12 vikur að lengd og mat verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg [n=201] og FF 92 míkróg [n=205] samanborið við lyfleysu [n=203], öll gefin einu sinni á dag. HZA106829 var 24 vikur að lengd og mat verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls 184/22 míkróg [n=197] og FF 184 míkróg [n=194], bæði gefin einu sinni á dag, samanborið við FP 500 míkróg tvisvar á dag [n=195].

Í HZA106827/HZA106829 voru sameiginlegu aðalendapunkturir breyting frá upphafsgildi, við komu til læknis, á lægsta (fyrir berkjuvíkkandi lyf og fyrir skömmtnun) FEV₁ í lok meðferðartímabils hjá öllum þátttakendum og vegið meðaltal FEV₁ 0-24 klst. eftir skammt, reiknað út hjá undirhópi þátttakenda við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafi á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja meðan á meðferð stóð var aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk (powered secondary endpoint). Niðurstöður fyrir aðal- og aðra lykilendapunkta í þessum rannsóknum eru kynntar í töflu 1.

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

Rannsókn nr.	HZA106829		HZA106827	
Meðferðarskammtur af FF/VI* (míkróg)	FF/VI 184/22 einu sinni á dag samanborið við FF 184 einu sinni á dag	FF/VI 184/22 einu sinni á dag samanborið við FP 500 tvisvar á dag	FF/VI 92/22 einu sinni á dag samanborið við FF 92 einu sinni á dag	FF/VI 92/22 einu sinni á dag samanborið við lyfleysu einu sinni á dag
Breyting á lággildi FEV₁ frá upphafi, LOCF (last observation carried forward)				
Meðferðarmunur P-gildi (95% CI)	193 ml p<0,001 (108; 277)	210 ml p<0,001 (127; 294)	36 ml p=0,405 (-48; 120)	172 ml p<0,001 (87; 258)
Vegið meðaltal (mean serial) FEV₁ á 0-24 klst. eftir skammt				
Meðferðarmunur P-gildi (95% CI)	136 ml p=0,048 (1; 270)	206 ml p=0,003 (73; 339)	116 m p=0,06 (-5; 236)	302 ml p<0,001 (178; 426)
Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja				
Meðferðarmunur P-gildi (95% CI)	11,7% p<0,001 (4,9; 18,4)	6,3% p=0,067 (-0,4; 13,1)	10,6% p<0,001 (4,3; 16,8)	19,3% p<0,001 (13,0; 25,6)
Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án einkenna				
Meðferðarmunur P-gildi (95% CI)	8,4% p=0,010 (2,0; 14,8)	4,9% p=0,137 (-1,6; 11,3)	12,1% p<0,001 (6,2; 18,1)	18,0% p<0,001 (12,0; 23,9)
Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að morgni				
Meðferðarmunur P-gildi (95% CI)	33,5 l/mín. p<0,001 (22,3; 41,7)	32,9 l/mín. p<0,001 (24,8; 41,1)	14,6 l/mín. p<0,001 (7,9; 21,3)	33,3 l/mín. p<0,001 (26,5; 40,0)
Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að kvöldi				
Meðferðarmunur P-gildi (95% CI)	30,7 l/mín. p<0,001 (22,5; 38,9)	26,2 l/mín. p<0,001 (18,0; 34,3)	12,3 l/mín. p<0,001 (5,8; 18,8)	28,2 l/mín. p<0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = flútíkasónfúróat/vílanteról

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

altækra barkstera. Aðlöguð meðalbreyting á lággildi FEV₁ frá upphafi var einnig metin sem annar endapunktur.

Í HZA106837 minnkaði hætta á alvarlegri versnun astma um 20% hjá sjúklingum sem fengu flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eitt sér (áhættuhlutfall 0,795, $p=0,036$, 95% CI (0,642, 0,985)). Tíðni alvarlegrar versnunar astma hjá sjúklingi á ári var 0,19 í FF 92 míkróg hópnum (u.þ.b. 1 á hverjum 5 árum) og 0,14 í hópnum sem fékk flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg (u.þ.b. 1 á hverjum 7 árum). Hlutfall versnunartíðni fyrir flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg hópinn samanborið við FF 92 míkróg var 0,755 (95% CI 0,603, 0,945). Þetta samsvarar 25% lækkun á tíðni alvarlegrar versnunar astma hjá þátttakendum sem fengu meðferð með flúttikasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg, samanborið við FF 92 míkróg ($p=0,014$). 24 klst. berkjuvíkkandi áhrif flúttikasónfúróats/vílanteróls héldust yfir 1 árs meðferðartímabil, án neinna vísbendinga um tap á verkun (engin svörunarminnkun). Flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg sýndi stöðugan bata á lággildi FEV₁ úr 83 ml í 95 ml í vikum 12, 36 og 52 og í endapunkti samanborið við FF 92 míkróg ($p<0,001$ 95% CI 52,126 ml í endapunkti). Fjörtíuogfjögur prósent sjúklinga í hópnum sem fékk flúttikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg höfðu náð góðri stjórn (ACQ7 $\leq 0,75$) við lok meðferðar samanborið við 36% þátttakenda í hópnum sem fékk flúttikasónfúróat 92 míkróg ($p<0,001$ 95% CI 1,23, 1,82).

Rannsóknir með samanburði við salmeteról/flúttikasónprópíónat-samsetningar

Í 24 vikna rannsókn (HZA113091) hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma sem ekki hefur náðst stjórn á kom fram bati á lungnastarfsemi miðað við grunngildi bæði við notkun flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg sem gefið var einu sinni á dag að kvöldi og salmeteróls/FP 50/250 míkróg sem gefið var tvisvar á dag. Aðlöguð meðalaukning við meðferð frá upphafi á vegnu meðaltali 0-24 klst. FEV₁ um 341 ml (flúttikasónfúróat/vílanteról) og 377 ml (salmeteról/FP) sýndi almennan bata á lungnastarfsemi í 24 klst. fyrir báðar meðferðir. Aðlagður meðalmunur meðferðanna, -37 ml á milli hópanna, var ekki tölfræðilega marktækur ($p=0,162$). Þátttakendur í flúttikasónfúróat/vílanterólhópnum náðu meðalbreytingu frá upphafsgildi fyrir lággildi FEV₁ um 281 ml og einstaklingar í salmeteról/FP-hópnum breytingu um 300 ml; (munur á aðlöguðu meðaltali, -19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) var ekki tölfræðilega marktækur ($p=0,485$)).

Slembuð, tvíblind 24 vikna rannsókn (201378) með samhliða hópum var gerð til að sýna fram á jafngildi (með -100 ml mörk fyrir lággildi FEV₁) flúttikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg einu sinni á dag og salmeteróls/FP 50/250 míkróg tvisvar á dag hjá fullorðnum og unglingum með astma sem góð stjórn hafði náðst á eftir 4 vikna opinni meðferð með salmeteról/FP 50/250 míkróg tvisvar á dag (N=1.504). Hjá þátttakendum sem fengu FF/VI einu sinni á dag samkvæmt slembivali var lungnastarfsemi áfram sambærileg og hjá þeim sem fengu salmeteról/FP tvisvar á dag samkvæmt slembivali [mismunur á lággildi FEV₁ var +19 ml (95% CI: -11; 49)].

Engar rannsóknir með samanburði við salmeteról/FP eða aðrar samsetningar barkstera til innöndunar/langverkandi beta₂-adrenvirkra örva hafa verið gerðar til að bera saman á viðeigandi hátt áhrif á versnun astma.

Einlyfjameðferð með flúttikasónfúróati

Í 24 vikna, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (FFA112059) var lagt mat á öryggi og verkun FF 92 míkróg einu sinni á dag [n= 114] og FP 250 míkróg tvisvar á dag [n=114] samanborið við lyfleysu [n=115] hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma. Allir þátttakendur þurftu að hafa verið á stöðugum skammti af barksterum til innöndunar í a.m.k. 4 vikur fyrir komu 1 (skimunarkomu). Notkun langverkandi beta₂-adrenvirkra örva var ekki heimil síðustu 4 vikurnar fyrir komu 1. Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildi á lægsta (fyrir berkjuvíkkandi lyf og fyrir skömmtun) FEV₁ við komu til læknis við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafsgildi á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja á 24 vikna meðferðartímabilinu var aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk. Á 24 vikna tímapunktinum hækkaði FF 92 lággildi FEV₁ um 146 ml (95% CI 36, 257 ml, $p=0,009$) og FP um 145 ml (95% CI 33, 257 ml, $p=0,011$) samanborið við lyfleysu. FF og FP hækkuðu bæði hlutfall 24 klst. tímabila án hjálparlyfja um annars

vegar 14,8% (95% CI 6,9, 22,7, $p < 0,001$) og hins vegar 17,9% (95% CI 10,0, 25,7, $p < 0,001$), samanborið við lyfleysu.

Rannsókn með áreiti ofnæmisvaka

Berkjuverndandi áhrif flútíkasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg á snemmkomna og síðbúna astmasvörun við innönduðum ofnæmisvaka voru metin í fjórvega víxlrannsókn (HZA113126) með endurteknum skömmtum, með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með vægan astma. Sjúklingum var slembiraðað til að fá flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg, FF 92 míkróg, vílanteról 22 míkróg eða lyfleysu einu sinni á dag, í 21 dag, fylgt eftir með áreiti með ofnæmisvaka 1 klst. eftir lokaskammtinn. Ofnæmisvakinn var rykmaurar, kattarhár, eða birkifrjó; valið var byggt á einstaklingsbundnum skimunum. Endurteknar mælingar á FEV_1 voru bornar saman við gildi fyrir áreiti með ofnæmisvaka, tekin eftir innöndun saltvatns (grunnildi). Almennit sáust mestu áhrif á snemmkomin astmaviðbrögð með flútíkasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eða vílanteról 22 míkróg ein sér. Bæði flútíkasónfúróat/vílanteról (92/22 míkróg) og FF 92 míkróg komu eiginlega alveg í veg fyrir síðbúna astmasvörunina samanborið við vílanteról eitt sér. Flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg veitti marktækt meiri vernd gegn ofvirkni í berkjum af völdum ofnæmisvaka samanborið við einlyfjameðferðir með FF og vílanteróli samkvæmt mati á degi 22, við áreiti með metakólíni.

Rannsókn á berkjuverndandi áhrifum og áhrifum á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxul

Berkjuverndandi áhrif FF og áhrif þess á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxul samanborið við FP eða búdesóníð voru metin í víxlrannsókn með samanburði við lyfleysu með auknum endurteknum skömmtum (203162) hjá 54 fullorðnum með sögu um astma sem einkennist af auðreitni í öndunarvegi og $FEV_1 \geq 65\%$ af áætluðu gildi. Sjúklingum var slembiraðað á eitt eða tvö meðferðartímabil sem samanstóðu af fimm 7 daga áföngum með smáaunum skömmtum af FF (25, 100, 200, 400, 800 míkróg/dag), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 míkróg/dag), búdesóníði (100, 400, 800, 1.600, 3.200 míkróg/dag), eða lyfleysu. Eftir hvern áfanga þar sem skammtar voru auknir var lagt mat á berkjuverndandi áhrif með prófi á auðreitni af völdum AMP (adenósín-5'-einfosfat) áreitis (ögrunarpéttni sem olli $\geq 20\%$ lækkun á FEV_1 [AMP PC20]) og vegnu meðalgildi kortisóls í plasma á 24 klst.

Við samþykkt meðferðarskammtabil fyrir astma voru gildi AMP PC20 (mg/ml) og bælingu kortisóls (%): 81 til 116 mg/ml og 7% til 14% fyrir FF (100 til 200 míkróg/dag), 20 til 76 mg/ml og 7% til 50% fyrir FP (200 til 2.000 míkróg/dag), og 24 til 54 mg/ml og 13% til 44% fyrir búdesóníð (400 til 1.600 míkróg/dag), í sömu röð.

Langvinn lungnateppa

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

Sex mánaða rannsóknir

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

Allir sjúklingar urðu að hafa reykt í a.m.k. 10 pakkaár; FEV₁/FVC hlutfall að vera minna en eða jafnt og 0,70 eftir gjöf salbútamóls; FEV₁ eftir gjöf salbútamóls minna en eða jafnt og 70% af áætluðu gildi og mæðiskor ≥ 2 á mMRC (Modified Medical Research Council)-kvarða (kvarði 0-4) við skimun. Við skimun fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs voru meðaltöl FEV₁ 42,6% af áætluðu gildi og afturkvæmni 15,9% í HZC112206 en í HZC112207 43,6% og 12,0%. Samsettu aðalendapunktarnir í báðum rannsóknum voru vegið meðaltal FEV₁ frá núll til 4 klst. eftir skammt á degi 168 og breyting miðað við grunnigildi á lággildi FEV₁ fyrir skammt á degi 169.

Í heildargreiningu á báðum rannsóknum kom fram klínískt marktækur bati á lungnastarfsemi við notkun flútíkasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg. Á degi 169 hafði flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg aukið meðallággildi FEV₁ um 129 ml (95% CI: 91, 167 ml, $p < 0,001$) og vílanteról um 83 ml (95% CI: 46, 121 ml, $p < 0,001$) miðað við lyfleysu. Flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg jók lággildi FEV₁ um 46 ml samanborið við vílanteról (95% CI: 8, 83 ml, $p = 0,017$). Á degi 168 hafði flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg aukið aðlagð vegið meðaltal fyrir FEV₁ á 0-4 klst. um 193 ml (95% CI: 156, 230 ml, $p < 0,001$) og vílanteról um 145 ml (95% CI: 108, 181 ml, $p < 0,001$) samanborið við lyfleysu. Flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg jók aðlagð vegið meðaltal fyrir FEV₁ á 0-4 klst. um 148 ml miðað við FF eitt sér (95% CI: 112, 184 ml, $p < 0,001$).

12 mánaða rannsóknir

Rannsóknirnar HZC102970 og HZC102871 voru 52 vikna, slembaðar, tvíblindar, með samhliða hópum þar sem borin voru saman flútíkasónfúróat/vílanteról 184/22 míkróg, flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg, flútíkasónfúróat/vílanteról 46/22 míkróg og vílanteról 22 míkróg, öll gefin einu sinni á dag. Skoðuð voru áhrif lyfjanna á árlega tíðni miðlungi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu, sem höfðu reykt í a.m.k. 10 pakkaár og voru með hlutfall FEV₁/FVC eftir gjöf salbútamóls minna en eða jafnt og 0,70 og FEV₁ eftir gjöf salbútamóls minna en eða jafnt og 70% af áætluðu gildi og skráða sögu um ≥ 1 versnun langvinnrar lungnateppu, sem þurfti að meðhöndla með sýklalyfjum og/eða barksterum til inntöku eða innlögn á sjúkrahús, á síðustu 12 mánuðum fyrir komu 1. Aðalendapunkturinn var árleg tíðni miðlungi alvarlegrar og alvarlegrar versnunar. Miðlungi alvarleg/alvarleg versnun var skilgreind sem versnun einkenna sem meðhöndla þurfti með barksterum til inntöku og/eða sýklalyfjum eða innlögn á sjúkrahús. Í báðum rannsóknum var 4 vikna opið aðlögunartímabil þar sem allir þátttakendur fengu salmeteról/FP 50/250 míkróg tvisvar á dag, til að staðla meðferðina við langvinnu lungnateppunni og ná jafnvægi á sjúkdómnum fyrir slembiröðun yfir á blindaða rannsóknarlyfið í 52 vikur. Fyrir aðlögun hættu þátttakendur notkun fyrri lyfja gegn langvinnri lungnateppu, að undanskildum skjótvirkum berkjuvíkkandi lyfjum. Notkun langverkandi berkjuvíkkandi lyfja til innöndunar (beta₂-örva og andkólínvirkra lyfja), ípratrópíum/salbútamól-samsetninga, beta₂-örva til inntöku og teófyllínlyfja, var ekki leyfð á meðferðartímabilinu. Notkun barkstera til inntöku og sýklalyfja var leyfð við bráðameðferð versnunar langvinnrar lungnateppu, samkvæmt sérstökum leiðbeiningum um notkun. Einstaklingar notuðu salbútamól eftir þörfum meðan á rannsóknunum stóð.

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

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

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

Í sameiginlegri greiningu á HZC102970 og HZC102871 í viku 52, kom fram bati þegar flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg var borið saman við vílanteról 22 míkróg í aðlöguðu meðallággildi fyrir FEV₁ (42 ml 95% CI: 19, 64 ml, p<0,001). 24 klst. berkjuvíkkandi áhrif flútíkasónfúróats/vílanteróls héldust frá fyrsta skammti í gegnum eins árs meðferðartímabil án neinna vísbendinga um tap á verkun (engin svarminnkun).

Í rannsóknunum tveimur samanlögðum höfðu alls 2.009 (62%) sjúklingar sögu/áhættuþætti tengda hjarta- og æðasjúkdómum við skimun. Tíðni sögu/áhættuþætta var svipuð hjá meðferðarhópunum, þar sem sjúklingar voru oftast með háþrýsting (46%), síðan með of hátt kólesteról (29%) og sykursýki (12%). Svipuð áhrif við að draga úr miðlungi alvarlegri til alvarlegri versnun komu fram hjá þessum undirhópum og hjá heildarþýðinu. Hjá sjúklingum með sögu/áhættuþætti hjartasjúkdóma olli flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg marktækt lægri tíðni miðlungi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar langvinnrar lungnateppu á ári samanborið við vílanteról (aðlöguð meðaltíðni versnunar á ári var annars vegar 0,83 og hins vegar 1,18, 30% lækkun (95% CI 16, 42%, p<0,001)). Bati kom einnig fram hjá þessum undirhópi í viku 52 þegar flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg var borið saman við vílanteról 22 míkróg m.t.t. aðlagaðs meðallággildis FEV₁ (44 ml 95% CI: 15, 73 ml, (p=0,003).

Rannsóknir sem stóðu í > 1 ár

SUMMIT var fjölsetra, slembuð, tvíblind rannsókn sem mat áhrif á lifun með flútíkasónfúróati/vílantróli 92/22 míkróg samanborið við lyfleysu hjá 16.485 einstaklingum. Aðal endapunkturinn var dánartíðni af hvaða orsök sem var og annar endapunktur var samsettur úr tilvikum

hjarta- og æðasjúkdóma (dauði af völdum hjarta- og æðasjúkdóma meðan á meðferð stóð, hjartadrep, slag, óstöðug hjartaöng eða skammvinnt blóðþurrðarkast).

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

Þátttakendur höfðu miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu (meðalhlutfall FEV₁ var í skimun 60% [SD = 6%] af áætluðu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) og höfðu sögu um eða voru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

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

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

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

Rannsóknir með samanburði við salmeteról/flútikasónprópíónat-samsetningar

Í 12 vikna rannsókn (HZC113107) hjá sjúklingum með langvinna lungateppu kom fram bati á lungnastarfsemi miðað við grunngili, bæði við notkun flútikasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkrog einu sinni á dag, að morgni og salmeteróls/FP 50/500 míkrog tvisvar á dag. Aðlöguð meðalaukning vegins meðaltals fyrir FEV₁ miðað við grunngili sem var 130 ml (flútikasónfúróat/vílanteról) og 108 ml (FP/salmeteról) staðfesti almennan bata á lungnastarfsemi á 24 klst. fyrir báðar tegundir meðferðar. Aðlagður meðalmunur við meðferð á milli hópa, 22 ml (95% CI: -18, 63ml) var ekki tölfræðilega marktækur (p=0,282). Aðlöguð meðalbreyting á lággildi FEV₁ frá grunngili á degi 85 var 111 ml í flútikasónfúróat/vílanterólhópnum og 88 ml í FP/salmeterólhópnum; 23 ml (95% CI: -20, 66) munurinn á milli hópanna hafði hvorki klíníska þýðingu né var tölfræðilega marktækur (p=0,294). Engar rannsóknir hafa verið gerðar með samanburði við salmeteról/FP eða önnur þekkt berkjuvíkkandi lyf til að meta á viðeigandi hátt áhrif á versnun langvinnrar lungnateppu.

Börn

Astma

Mat var lagt á verkun og öryggi flútikasónfúróats (FF)/vílanteróls (VI), sem gefið var einu sinni á dag, samanborið við FF gefið einu sinni á dag til að meðhöndla astma hjá börnum á aldrinum 5-11 ára, í tvíblindri, slembaðri og fjölsetra klínískri rannsókn sem stóð í 24 vikur með 1 viku eftirfylgnitímabili (HZA107116) þar sem 673 sjúklingar, sem notuðu barkstera til innöndunar og höfðu astma sem ekki hafði tekist að ná stjórn á, tóku þátt.

Allir einstaklingarnir fengu stöðuga meðferð við astma [innöndunartæki með beta-örvum með stutta verkun eða múskarín viðtakablokkum með stutta verkun auk barkstera til innöndunar] í a.m.k. 4 vikur fyrir komu 1. Sjúklingar voru með einkenni (þ.e. stjórn hafði ekki verið náð á einkennum) á þeirri astma meðferð sem þeir voru á.

Einstaklingarnir fengu meðferð með flútikasónfúróati/vílanteróli 46/22 míkrog (337 sjúklingar) eða flútikasónfúróati 46 míkrog (336 sjúklingar). Ekki var hægt að meta tvo sjúklinga, einn í hvorum armi, með tilliti til verkunar.

Aðalendapunktur var meðalbreyting frá upphafsgildi á hámarksútöndunarflæði, að morgni fyrir skömmtun (þ.e. lággildi), á vikum 1 til 12 meðan á meðferðartímabilinu stóð samkvæmt daglegri skráningu í rafræna dagbók sjúklings (munur á samsettri meðferð með FF/VI og FF). Breyting frá upphafsgildi á prósentuhlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja í vikum 1 til 12 á meðferðartímabilinu var aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk (powered secondary endpoint) hjá 5-11 ára þýði. Enginn munur var á verkun með FF/VI 46/22 míkróg og FF 46 míkróg (tafla 3). Ekki varð vart við ný vandmál tengd öryggi í þessari rannsókn.

Eftir lok rannsóknar HZA107116 komu í ljós vandamál í tengslum við framvindu rannsóknarinnar á tveimur rannsóknarsetrum, sem náðu til 4 slembiraðaðra sjúklunga (FF/VI 46/22 míkróg $n = 1$, FF 46 míkróg $n = 3$). Framkvæmd var viðbótargreining sem gerð var eftir á þar sem þessir 4 sjúklingar voru útilokaðir. Niðurstöður greiningarinnar (tafla 3) eru í samræmi við niðurstöður fyrirfram skilgreindrar greiningar.

Tafla 3: Niðurstöður fyrir aðalendapunkt og aukaendapunkt með tölfræðilegan styrk (viðbótargreining sem gerð var eftir á).

Vikur 1 til 12	Flútíkasónfúróat/vílanteról* n=335	Flútíkasónfúróat* n=332
Aðalendapunktur		
Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndunarflæði að morgni (l/mín.)		
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Meðferðarmunur (FF/VI samanborið við FF) (95% CI), p-gildi	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk		
Breyting frá upphafsgildi á prósentuhlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja		
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Meðferðarmunur (FF/VI samanborið við FF) (95% CI), p-gildi	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Sjúklingar fengu FF/VI 46/22 míkróg einu sinni á dag samanborið við FF 46 míkróg einu sinni á dag
SE = staðalskekkt, CI = öryggisbil, n = fjöldi þátttakenda í greiningu (allt þýði samkvæmt meðferðaráætlun: 337 fyrir FF/VI og 336 fyrir FF)

Langvinn lungnateppa

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

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

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

Umbrot

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

Flútíkasónfúróat er aðallega umbrotið með vatnsrofi S-flúorómetýlkarbótíóathópsins í umbrotsefni með verulega skerta barksteravirkni. Vílanteról er aðallega umbrotið með O-alkýlsvipptingu í ýmis umbrotsefni með verulega skerta β_1 - og β_2 -örvandi virkni.

Brotthvarf

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

Eftir inntöku hverfur vílanteról aðallega á brott með umbrotum. Umbrotsefnin eru í kjölfarið skilin út í þvagi, u.þ.b. 70% og hægðum, u.þ.b. 30%, af geislavirka skammtinum, í rannsókn með geislamerkingu hjá mönnum, sem gerð var með inntöku. Helmingunartími brotthvarfs vílanteróls í plasma, eftir innöndun á stökum skammti af flútíkasónfúróati/vílanteróli, var að meðaltali 2,5 klst. Virkur helmingunartími uppsöfnunar vílanteróls, ákvarðaður eftir gjöf með innöndun endurtekinna 25 míkrograms skammta af vílanteróli, er 16,0 klst. hjá einstaklingum með astma og 21,3 klst. hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu.

Börn

Ekki er mælt með neinum breytingum á skömmtum hjá unglingum (12 ára og eldri).

Lyfjahlvörf, öryggi og verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls hafa verið rannsökuð hjá börnum 5 til 11 ára en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 4.2). Ekki hefur verið sýnt fram á lyfjahlvörf, öryggi og verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls hjá börnum yngri en 5 ára.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Engar vísbendingar voru um að aldur hefði áhrif á lyfjahlvörf flútíkasónfúróats hjá einstaklingum með langvinna lungateppu, en aukning (37%) á AUC₍₀₋₂₄₎ fyrir vílanteról kom fram á aldursbilinu 41 til 84 ára. Hjá öldruðum einstaklingi (84 ára) með lága líkamsþyngd (35 kg) er gert ráð fyrir að AUC₍₀₋₂₄₎ fyrir vílanteról verði 35% stærra en áætlað gildi fyrir þýðið (60 ára einstaklingur með langvinna lungnateppu og líkamsþyngd 70 kg), en C_{max} helst óbreytt. Ekki er líklegt að þessi munur hafi klínísku þýðingu.

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

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískri lyfjarannsókn á flútíkasónfúróati/vílanteróli kom fram að alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) olli ekki marktækt meiri útsetningu fyrir flútíkasónfúróati eða vílanteróli eða greinilegri altækum áhrifum barkstera eða beta₂-örva samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif blóðskilunar hafa ekki verið rannsökuð.

Skert lifrarstarfsemi

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

Eftir endurtekna skammta af flútikasónfúróati/vílanteróli í 7 daga var engin marktæk aukning á altækri útsetningu fyrir vílanteróli (C_{max} og AUC) hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, B eða C).

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

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

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

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

Kyn, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull

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

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðileg áhrif og eiturverkanir sem komu fram við notkun flútíkasónfúróats eða vílanteróls í forklínískum rannsóknum voru dæmigerð fyrir annaðhvort sykurstera eða beta₂-örva. Gjöf flútíkasónfúróats ásamt vílanteróli olli ekki neinum marktækum nýjum eiturverkunum.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Flútíkasónfúróat

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

Vílanteróltrífenatat

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

Í samræmi við niðurstöður fyrir aðra beta₂-örva í ævilöngum innöndunarrannsóknum hafði vílanteróltrífenatat áhrif á frumuskiptingu í æxlunarfærum kvenrotta og kvenmúsa og í heiladingli hjá rottum. Engin aukning var í tíðni æsla hjá rottum við útsetningu sem var 1,2-föld og músunni við útsetningu sem var 30-föld útsetning við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Flútíkasónfúróat

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

Vílanteróltrífenatat

Vílanteróltrífenatat hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum. Í innöndunarrannsóknum hjá kaninum olli vílanteróltrífenatat svipuðum áhrifum og koma fram við notkun annarra beta₂ örva (klofinn gómur, opin augnlok, samvöxtur í axnir hlutar bringubeinsbols og bognum útlimum/vansnúningi). Við gjöf undir húð komu engin áhrif fram við útsetningu sem var 84 sinnum meiri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum miðað við AUC. Hvorki flútíkasónfúróat né vílanteróltrífenatat höfðu aukaverkanir á frjósemi eða þroska fyrir eða eftir fæðingu hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

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

Innöndunartækið inniheldur tvo lagskipta álpynnustrimla sem veita alls 14 eða 30 skammta (14 eða 30 daga birgðir).

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland
D24 YK11

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/001
EU/1/14/929/002
EU/1/14/929/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. maí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. júlí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Revinty Ellipta 184 mÍkróg/22 mÍkróg, innöndunarduft, afmældir skammtar

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver skammtur inniheldur u.þ.b. 25 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, afmældir skammtar.

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Astmi

Revinty Ellipta er ætlað til notkunar við reglulega astma meðferð hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri þegar notkun samsetts lyfs (langverkandi beta₂-örva og barksterar til innöndunar) á við:

- Þegar ekki næst viðunandi stjórn á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og skjótvirkum beta₂-örvum til innöndunar „eftir þörfum“.
- Þegar viðunandi stjórn hefur náðst á sjúkdómnum með barksterum til innöndunar og langverkandi beta₂-örva.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Astmi

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

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri

Íhuga skal eina innöndun af 92/22 mÍkrógramma upphafsskammt af Revinty Ellipta einu sinni á dag hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem þarfnast lítills til meðalstórs skammts af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta₂-örva. Ef ekki næst fullnægjandi stjórn sjúkdómnum með Revinty Ellipta 92/22 mÍkróg, má auka skammtinn upp í 184/22 mÍkróg, sem getur gefið betri árangur við astmastjórnun.

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

Íhuga skal notkun Revinty Ellipta 184/22 míkróg hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem þurfa að fá hærri skammta af barksterum til innöndunar ásamt langverkandi beta₂-örva

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

Ef einkenni koma fram á tímabilinu á milli skammta, skal nota skjótvirkan beta₂-örva til að létta strax á einkennum.

Ráðlagður hámarksskammtur er Revinty Ellipta 184/22 míkróg einu sinni á dag.

Börn yngri en 12 ára:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Revinty Ellipta hjá börnum yngri en 12 ára við notkun gegn astma.

Ekki á að nota Revinty Ellipta hjá börnum yngri en 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Hámarksskammtur hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er 92/22 míkróg (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Revinty Ellipta er aðeins til innöndunar um munn.

Það skal gefa á sama tíma dags, dag hvern.

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

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

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

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

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

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

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

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

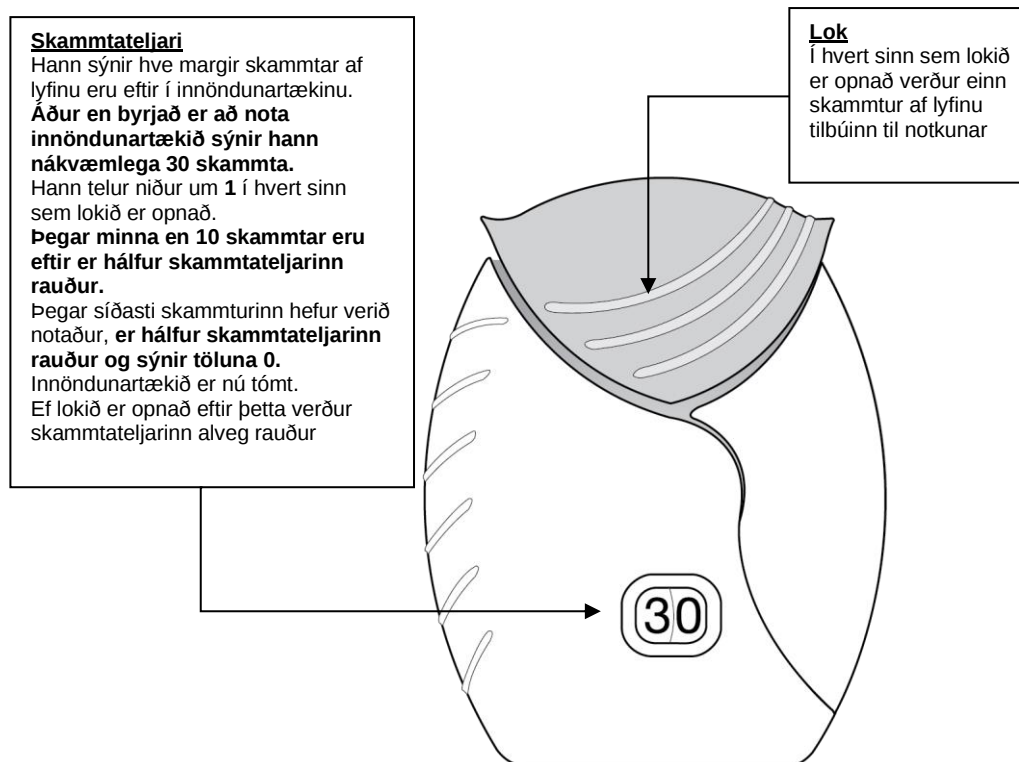
Leiðbeiningarnar, skref fyrir skref, fyrir 30 skammta Ellipta innöndunartæki (30 daga birgðir) hér á eftir, eiga einnig við fyrir 14 skammta Ellipta innöndunartæki (14 daga birgðir).

Leiðbeiningar um notkun

1. Lesið þetta áður en byrjað er

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

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

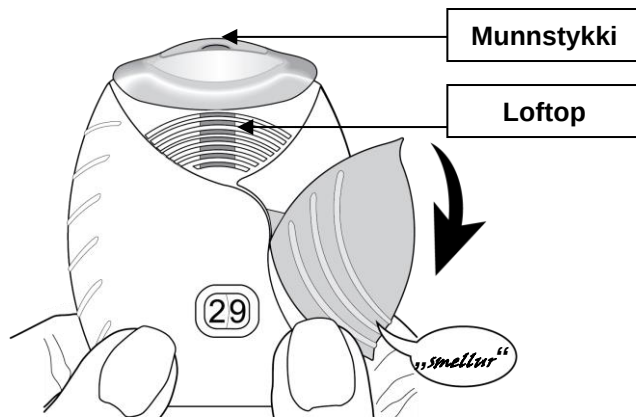


2. Undirbúningur skammts

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

Renndu lokinu niður þar til „smellur“ heyrir. Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Skammtateljarinn telur niður um 1 því til staðfestingar. Ef skammtateljarinn telur ekki niður þegar „smellur“ heyrir gefur innöndunartækið ekki skammt og skal því skila tækinu aftur í apótekið og fá ráðleggingar.



3. Hvernig á að anda lyfinu inn

Halda skal innöndunartækinu langt frá munnum og anda eins vel frá sér og hægt er með góðu móti en ekki skal anda frá sér í gegnum innöndunartækið.

Setja skal munnstykkið á milli varanna og loka þeim vel utan um tækið.

Ekki skal teppa loftopin með fingrunum meðan á notkun stendur.

- Anda skal rólega, jafnt og djúpt að sér. Halda skal niðri í sér andanum eins lengi og hægt er (a.m.k. 3-4 sekúndur).
- Taktu innöndunartækið frá munnum.
- Anda skal hægt og rólega frá sér.



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

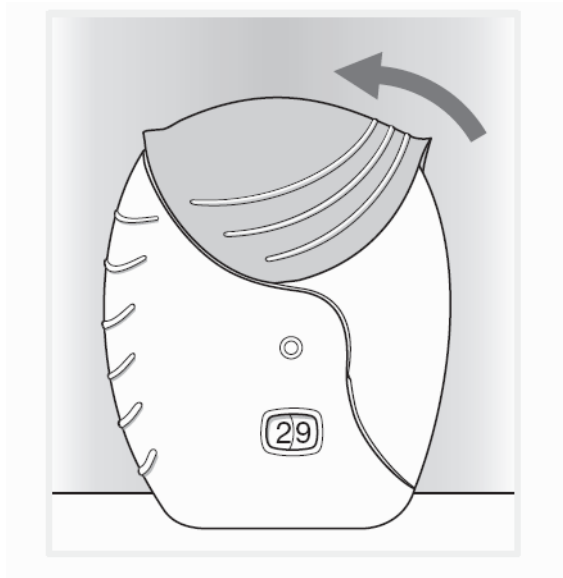
Hreinsa má munnstykkið með þurri bréfpurrku áður en lokinu er rennt til baka.

4. Lokið innöndunartækinu og skolið munninn

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

Skolaðu munninn með vatni eftir notkun innöndunartækisins, ekki kyngja.

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



4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúkdómsversnun

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

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

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

Óvæntur berkjukrampi

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

Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á hjarta og æðar svo sem hjartsláttartruflanir t.d. ofanslegilshraðtaktur og aukaslög geta komið fram við notkun adrenvirkra lyfja þ.m.t. Revinty Ellipta. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá þátttakendum með miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu og sögu um eða í aukinni hættu á

hjarta- og æðasjúkdómum var engin aukning hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum sem fengu flútíkasónfúróat/vílanteról samanbúið við lyfleysu. Þó skal gæta varúðar við notkun flútíkasónfúróats/vílanteróls hjá sjúklingum með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm eða hjartsláttaröreglu, ofvirknan skjaldkirtil, óleiðréttan blóðkalíumskort eða tilhneigingu til blóðkalíumlækkunar.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

Áhrif barkstera í líkamanum

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

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

Sjóntruflanir

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

Blóðsykurshækkun

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

Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

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

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

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

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

Lungnabólga hjá sjúklingum með astma

Lungnabólga var algeng hjá sjúklingum með astma við notkun stærri skammtsins. Tíðni lungnabólgu hjá sjúklingum með astma sem tóku flútíkasónfúróat/vílanteról 184/22 míkrogró var tölulega hærri

samanborið við þá sem tóku flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkrog eða lyfleysu (sjá kafla 4.8). Engir áhættuþættir greindust.

Hjálparefni:

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Milliverkanir við beta-blokka

Beta₂-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hindrað áhrif beta₂-adrenvirkra örva. Samhliða notkun bæði ósértækra og sértækra beta₂-adrenvirkra blokka skal forðast nema notkun þeirra sé mjög brýn.

Milliverkanir við CYP3A4-hemla

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

Gæta skal varúðar við gjöf samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketókónazóli, rítónavíri, lyfjum sem innihalda cobicistat) vegna hugsanlegrar aukningar á altækri útsetningu fyrir bæði flútíkasónfúróati og vílanteróli. Forðast skal samhliðanotkun nema að ávinningur vegi þyngra en aukin hætta á óæskilegum áhrifum vegna altækra barkstera en fylgjast skal með þeim sjúklingum m.t.t. altækra óæskilegra áhrifa barkstera. Rannsókn á CYP3A4 milliverkunum, með endurteknum skömmtum var gerð hjá heilbrigðum einstaklingum með flútíkasónfúróat/vílanteról samsetningunni (184/22 míkrog) og öfluga CYP3A4-hemlinum ketókónazóli (400 mg). Að meðaltali jókst AUC₍₀₋₂₄₎ um 36% og C_{max} um 33% fyrir flútíkasónfúróat, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir flútíkasónfúróati tengdist 27% lækkun á 0-24 klst. vegnu meðaltali kortisóls í sermi. Að meðaltali jókst AUC₍₀₋₁₎ um 65% og C_{max} um 22% fyrir vílanteról, við samtímisnotkun. Aukin útsetning fyrir vílanteróli hafði ekki í för með sér aukin altæk áhrif tengd beta₂-örvum á hjartsláttartíðni, kalíum í blóði eða QTcF-bil.

Milliverkanir við P-glýkópróteinhemla

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

Adrenvirk lyf

Samtímisgjöf annarra adrenvirkra lyfja (einna sér eða sem hluta samsettrar meðferðar) getur aukið aukaverkanir flútíkasónfúróats/vílanteróls. Revinty Ellipta skal ekki gefa samhliða öðrum langverkandi beta₂-adrenvirkum örvum eða lyfjum sem innihalda langverkandi beta₂-adrenvirkra örva.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um útskilnað flútíkasónfúróats eða vílanteróltrífenats og/eða umbrotsefna þeirra í brjóstamjólk. Aðrir barksterar og beta₂-örvar greinast hins vegar í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu hjá nýburum/ungbörnum sem eru á brjósti.

Taka þarf ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstagjöfinni eða meðferðinni með flútíkasónfúróati/vílanteróli að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

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

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun flútíkasónfúróats og vílanteróls voru höfuðverkur og nefkoksþólga. Fyrir utan lungnabólgu og beinbrot voru öryggisupplýsingar svipaðar hjá sjúklingum með astma og langvinna lungnateppu. Í klínískum rannsóknum var oftast greint frá lungnabólgu og beinbrotum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu.

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Lungnabólga (sjá kafla 4.4)

Í heildar greiningu á endurteknu 1 árs rannsóknunum tveimur á miðlungi alvarlegri til alvarlegri langvinnri lungnateppu (meðalhluftall FEV_1 var í skimun 45% af áætluðu eðlilegu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs, staðalfrávik (SD) 13%) sem hafði versnað á síðastliðnu ári ($n=3.255$) var fjöldi lungnabólgutílvika á hver 1.000 sjúklingaár 97,9 í FF/VI 184/22 míkróg, 85,7 í FF/VI 92/22 míkróg hópnum og 42,3 í VI 22 míkróg hópnum. Alvarleg lungnabólgutílvik á hver 1.000 sjúklingaár voru 33,6, 35,5 og 7,6 fyrir þessa sömu hópa, en tílvik mjög alvarlegrar lungnabólgu á hver 1.000 sjúklingaár voru 35,1 fyrir FF/VI 184/22 míkróg, 42,9 með FF/VI 92/22 míkróg, 12,1 með VI 22 míkróg. Lífshættuleg lungnabólgutílvik, aðlöguð samkvæmt útsetningu, voru 8,8 fyrir FF/VI 184/22 míkróg miðað við 1,5 fyrir FF/VI 92/22 míkróg og 0 fyrir VI 22 míkróg.

Í samburðarrannsókn með lyfleysu (SUMMIT) hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega langvinna lungnateppu (meðalhluftall FEV_1 var í skimun 60% af áætluðu gildi eftir gjöf berkjuvíkkandi lyfs, SD 6%) og sögu um eða í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum var tíðni lungnabólgu með FF/VI, FF, VI og lyfleysu; aukaverkanir (6%; 5%; 4%; 5%); alvarlegar aukaverkanir (3%; 4%; 3%; 3%); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (0,3%; 0,2%; 0,1%, 0,2%); hlutfall aðlagað útsetningu

(á 1.000 meðferðarár) var; aukaverkanir (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); alvarlegar aukaverkanir (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); metin dánartíðni á meðferð vegna lungnabólgu (1,8; 1,5; 0,9; 1,4), talið í sömu röð.

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

****Beinbrot**

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

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Ofskömmtnun flútíkasónfúróats/vílanteróls getur valdið einkennum vegna verkunar hvors þáttar um sig, þ.m.t. þeim sem koma fram við ofskömmtnun annarra beta₂-örva og í samræmi við þekkt áhrif barkstera til innöndunar (sjá kafla 4.4).

Meðferð

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Flútíkasónfúróat og vílanteról tilheyra tveimur lyfjaflokkum (tilbúnum barksterum og sértækum, langverkandi beta₂-viðtakaörvum).

Lyfhrif

Flútíkasónfúróat

Flútíkasónfúróat er tilbúinn þríflúortengdur barksteri með öfluga bólgueyðandi virkni. Verkunarháttur flútíkasónfúróats gegn astma og einkennum langvinnrar lungnateppu er ekki þekktur nákvæmlega. Barksterar hafa reynst hafa breiða virkni í mörgum tegundum frumna (t.d. rauðkyrningum, stórátfrumum, eitilfrumum) og boðum (t.d. frumuboðum (cytokines) og efnatögum (chemokines) sem taka þátt í bólgumyndun).

Vílanteróltrífenatat

Vílanteróltrífenatat er sértækur langverkandi beta₂-adrenvirkur örvi (LABA). Lyfjafræðileg áhrif virkra efna sem eru beta₂-adrenvirkir örvar, þ.m.t. vílanteróltrífenatats, eru a.m.k. að hluta vegna örvunar adenýlatcýklasa innan frumna, ensímsins sem hvetur umbreytingu adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga-3', 5'-adenósíneinfosfat (hringlaga AMP). Aukin þéttni hringlaga AMP veldur slökun í sléttum vöðvum í berkjum og hindrar losun boðefna fyrir skyndilegt ofnæmi úr frumum, einkum mastfrumum.

Milliverkanir verða á milli sameinda barkstera og langverkandi beta₂-adrenvirkra örva. Þannig virkja sterarnir beta₂-viðtaka genið, auka fjölda og næmi viðtaka og langverkandi beta₂-adrenvirkir örvar undirbúa sykursteraviðtaka fyrir steraháða virkjun og auka yfirfærslu frumukjarna. Þessi samverkandi áhrif endurspeglast í aukinni bólgueyðandi virkni, sem sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* í fjölda bólgufrumna sem tengjast lífeðlismeinafræði bæði astma og langvinnrar lungnateppu. Í einkjarnafrumum í útæðablóði einstaklinga með langvinna lungnateppu sáust meiri bólgueyðandi áhrif með samsetningunni flútíkasónfúróat/vílanteról, samanborið við flútíkasónfúróat eingöngu við þéttni sem næst með klínískum skömmtum. Öflugri bólgueyðandi áhrif langverkandi beta₂-adrenvirkra örvans í lyfinu voru svipuð og náðust með öðrum samsetningum innöndunarstera og langverkandi beta₂-adrenvirkra örva.

Verkun og öryggi

Astmi

Lagt var mat á öryggi og verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls, hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma, í þremur III. stigs, slembuðum, mislöngum, tvíblindum rannsóknum (HZA106827, HZA106829 og HZA106837). Allir þátttakendur notuðu barkstera til innöndunar, með eða án langverkandi beta₂-adrenvirkis örva, í a.m.k. 12 vikur fyrir komu 1. Í HZA106837 hafði a.m.k. ein versnun komið upp hjá hverjum sjúklingi þannig að meðferð með barksterum til inntöku varð nauðsynleg á árinu fyrir komu 1. HZA106827 var 12 vikur að lengd og mat verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg [n=201] og FF 92 míkróg [n=205] samanborið við lyfleysu [n=203], öll gefin einu sinni á dag. HZA106829 var 24 vikur að lengd og mat verkun flútíkasónfúróats/vílanteróls 184/22 míkróg [n=197] og FF 184 míkróg [n=194], bæði gefin einu sinni á dag, samanborið við FP 500 míkróg tvisvar á dag [n=195]. Í HZA106827/HZA106829 voru sameiginlegu aðalendapunkturarnir breyting frá upphafsgildi, við komu til læknis, á lægsta (fyrir berkjuvíkkandi lyf og fyrir skömmtun) FEV₁ í lok meðferðartímabils hjá öllum þátttakendum og vegið meðaltal FEV₁ 0-24 klst. eftir skammt, reiknað út hjá undirhópi þátttakenda við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafi á hlutfalli 24 klst. tímabila án

hjálparylýfja meðan á meðferð stóð var aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk (powered secondary endpoint). Niðurstöður fyrir aðal- og aðra lykilendapunkta í þessum rannsóknum eru kynntar í töflu 1.

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

Rannsókn nr.	HZA106829		HZA106827	
Meðferðarskammtur af FF/VI*(míkróg)	FF/VI 184/22 einu sinni á dag samanborið við FF 184 einu sinni á dag	FF/VI 184/22 einu sinni á dag samanborið við FP 500 tvisvar á dag	FF/VI 92/22 einu sinni á dag samanborið við FF 92 einu sinni á dag	FF/VI 92/22 einu sinni á dag samanborið við lyfleysu einu sinni á dag
Breyting á lággildi FEV₁ frá upphafi, LOCF (last observation carried forward)				
Meðferðarmunur	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-gildi	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95% CI)	(108; 277)	(127; 294)	(-48; 120)	(87; 258)
Vegið meðaltal (mean serial) FEV₁ á 0-24 klst. eftir skammt				
Meðferðarmunur	136 ml	206 ml	116 m	302 ml
P-gildi	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95% CI)	(1; 270)	(73; 339)	(-5; 236)	(178; 426)
Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja				
Meðferðarmunur	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
P-gildi	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Breyting á hlutfalli 24 klst. tímabila án einkenna				
Meðferðarmunur	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
P-gildi	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að morgni				
Meðferðarmunur	33,5 l/mín.	32,9 l/mín.	14,6 l/mín.	33,3 l/mín.
P-gildi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndun að kvöldi				
Meðferðarmunur	30,7 l/mín.	26,2 l/mín.	12,3 l/mín.	28,2 l/mín.
P-gildi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% CI)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = flútikasónfúróat/vílanteról

Í HZA106837 var meðferðarlengd mismunandi (frá að lágmarki 24 vikum til að hámarki 76 vikur, með meirihluta sjúklinga sem fengu meðferð í a.m.k. 52 vikur). Í HZA106837 var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort flútikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg [n=1009] eða FF 92 míkróg [n=1010], bæði gefin einu sinni á dag. Í HZA106837 var aðalendapunkturinn tími að fyrstu alvarlegu versnun astma. Alvarleg versnun astma var skilgreind sem versnun sem krafðist notkunar altækra barkstera í a.m.k. 3 daga eða innlögn á sjúkrahús eða heimsókn á bráðadeild vegna astma sem krafðist altækra barkstera. Aðlöguð meðalbreyting á lággildi FEV₁ frá upphafi var einnig metin sem annar endapunktur.

Í HZA106837 minnkaði hætta á alvarlegri versnun astma um 20% hjá sjúklingum sem fengu flútikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eitt sér (áhættuhlutfall 0,795, p=0,036, 95% CI (0,642, 0,985)). Tíðni alvarlegrar versnunar astma hjá sjúklingi á ári var 0,19 í FF 92 míkróg hópnum (u.þ.b. 1 á hverjum 5 árum) og 0,14 í hópnum sem fékk flútikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg (u.þ.b. 1 á hverjum 7 árum). Hlutfall versnunartíðni fyrir flútikasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg hópinn samanborið við FF 92 míkróg var 0,755 (95% CI 0,603, 0,945). Þetta samsvarar 25% lækkun á tíðni alvarlegrar versnunar astma hjá þátttakendum sem fengu meðferð með flútikasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg, samanborið við FF 92 míkróg (p=0,014). 24 klst. berkjuvíkkandi áhrif flútikasónfúróats/vílanteróls héldust yfir 1 árs meðferðartímabil, án neinna vísbendinga um tap á verkun (engin svörunarminnkun).

Flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg sýndi stöðugan bata á lággildi FEV₁ úr 83 ml í 95 ml í vikum 12, 36 og 52 og í endapunkti samanborið við FF 92 míkróg ($p < 0,001$ 95% CI 52,126 ml í endapunkti). Fjórðuogfjögur prósent sjúklinga í hópnum sem fékk flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg höfðu náð góðri stjórn ($ACQ7 \leq 0,75$) við lok meðferðar samanborið við 36% þátttakenda í hópnum sem fékk flútíkasónfúróat 92 míkróg ($p < 0,001$ 95% CI 1,23, 1,82).

Rannsóknir með samanburði við salmeteról/flútíkasónprópíónat-samsetningar

Í 24 vikna rannsókn (HZA113091) hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma sem ekki hefur náðst stjórn á kom fram bati á lungnastarfsemi miðað við grunngildi bæði við notkun flútíkasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg sem gefið var einu sinni á dag að kvöldi og salmeteróls/FP 50/250 míkróg sem gefið var tvisvar á dag. Aðlöguð meðalaukning við meðferð frá upphafi á vegnu meðaltali 0-24 klst. FEV₁ um 341 ml (flútíkasónfúróat/vílanteról) og 377 ml (salmeteról/FP) sýndi almennan bata á lungnastarfsemi í 24 klst. fyrir báðar meðferðir. Aðlagður meðalmunur meðferðanna, -37 ml á milli hópanna, var ekki tölfræðilega marktækur ($p = 0,162$). Þátttakendur í flútíkasónfúróat/vílanterólhópnum náðu meðalbreytingu frá upphafsgildi fyrir lággildi FEV₁ um 281 ml og einstaklingar í salmeteról/FP-hópnum breytingu um 300 ml; (munur á aðlöguðu meðaltali, -19 ml (95% CI: -0,073, 0,034) var ekki tölfræðilega marktækur ($p = 0,485$)).

Slembuð, tvíblind 24 vikna rannsókn (201378) með samhliða hópum var gerð til að sýna fram á jafngildi (með -100 ml mörk fyrir lággildi FEV₁) flútíkasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg einu sinni á dag og salmeteróls/FP 50/250 míkróg tvisvar á dag hjá fullorðnum og unglingum með astma sem góð stjórn hafði náðst á eftir 4 vikna opinni meðferð með salmeteról/FP 50/250 míkróg tvisvar á dag ($N = 1.504$). Hjá þátttakendum sem fengu FF/VI einu sinni á dag samkvæmt slembivali var lungnastarfsemi áfram sambærileg og hjá þeim sem fengu salmeteról/FP tvisvar á dag samkvæmt slembivali [mismunur á lággildi FEV₁ var +19 ml (95% CI: -11; 49)].

Engar rannsóknir með samanburði við salmeteról/FP eða aðrar samsetningar barkstera til innöndunar/langverkandi beta₂-adrenvirkra örva hafa verið gerðar til að bera saman á viðeigandi hátt áhrif á versnun astma.

Einlyfjameðferð með flútíkasónfúróati

Í 24 vikna, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (FFA112059) var lagt mat á öryggi og verkun FF 92 míkróg einu sinni á dag [$n = 114$] og FP 250 míkróg tvisvar á dag [$n = 114$] samanborið við lyfleysu [$n = 115$] hjá fullorðnum og unglingum með viðvarandi astma. Allir þátttakendur þurftu að hafa verið á stöðugum skammti af barksterum til innöndunar í a.m.k. 4 vikur fyrir komu 1 (skimunarkomu). Notkun langverkandi beta₂-adrenvirkra örva var ekki heimil síðustu 4 vikurnar fyrir komu 1. Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildi á lægsta (fyrir berkjuvikkandi lyf og fyrir skömmun) FEV₁ við komu til læknis við lok meðferðartímabilsins. Breyting frá upphafsgildi á hlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja á 24 vikna meðferðartímabilinu var aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk. Á 24 vikna tímapunktinum hækkaði FF 92 lággildi FEV₁ um 146 ml (95% CI 36, 257 ml, $p = 0,009$) og FP um 145 ml (95% CI 33, 257 ml, $p = 0,011$) samanborið við lyfleysu. FF og FP hækkuðu bæði hlutfall 24 klst. tímabila án hjálparlyfja um annars vegar 14,8% (95% CI 6,9, 22,7, $p < 0,001$) og hins vegar 17,9% (95% CI 10,0, 25,7, $p < 0,001$), samanborið við lyfleysu.

Rannsókn með áreiti ofnæmisvaka

Berkjuverndandi áhrif flútíkasónfúróats/vílanteróls 92/22 míkróg á snemmkomna og síðbúna astmasvörun við innönduðum ofnæmisvaka voru metin í fjórvega víxlrannsókn (HZA113126) með endurteknum skömmtum, með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með vægan astma. Sjúklingum var slembiraðað til að fá flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg, FF 92 míkróg, vílanteról 22 míkróg eða lyfleysu einu sinni á dag, í 21 dag, fylgt eftir með áreiti með ofnæmisvaka 1 klst. eftir lokaskammtinn. Ofnæmisvakinn var rykmaurar, kattarhár, eða birkifrjó; valið var byggt á einstaklingsbundnum skimunum. Endurteknar mælingar á FEV₁ voru bornar saman við gildi fyrir áreiti með ofnæmisvaka, tekin eftir innöndun saltvatns (grunngildi). Almennt sáust mestu áhrif á

snemmkomin astmaviðbrögð með flútíkasónfúróati/vílanteróli 92/22 míkróg samanborið við FF 92 míkróg eða vílanteról 22 míkróg ein sér. Bæði flútíkasónfúróat/vílanteról (92/22 míkróg) og FF 92 míkróg komu eiginlega alveg í veg fyrir síðbúnu astmasvörunina samanborið við vílanteról eitt sér. Flútíkasónfúróat/vílanteról 92/22 míkróg veitti marktækt meiri vernd gegn ofvirkni í berkjum af völdum ofnæmisvaka samanborið við einlyfjameðferðir með FF og vílanteróli samkvæmt mati á degi 22, við áreiti með metakólíni.

Rannsókn á berkjuverndandi áhrifum og áhrifum á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxul

Berkjuverndandi áhrif FF og áhrif þess á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxul samanborið við FP eða búdesóníð voru metin í víxlrannsókn með samanburði við lyfleysu með auknum endurteknum skömmtum (203162) hjá 54 fullorðnum með sögu um astma sem einkennist af auðreitni í öndunarvegi og $FEV_1 \geq 65\%$ af áætluðu gildi. Sjúklingum var slembiraðað á eitt eða tvö meðferðartímabil sem samanstóðu af fimm 7 daga áföngum með smáaunum skömmtum af FF (25, 100, 200, 400, 800 míkróg/dag), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 míkróg/dag), búdesóníði (100, 400, 800, 1.600, 3.200 míkróg/dag), eða lyfleysu. Eftir hvern áfanga þar sem skammtar voru auknir var lagt mat á berkjuverndandi áhrif með prófi á auðreitni af völdum AMP (adenósín-5'-einfosfat) áreitis (ögrunarþéttni sem olli $\geq 20\%$ lækkun á FEV_1 [AMP PC20]) og vegnu meðalgildi kortisóls í plasma á 24 klst.

Við samþykkt meðferðarskammtabil fyrir astma voru gildi fyrir AMP PC20 (mg/ml) og bælingu kortisóls (%): 81 til 116 mg/ml og 7% til 14% fyrir FF (100 til 200 míkróg/dag), 20 til 76 mg/ml og 7% til 50% fyrir FP (200 til 2.000 míkróg/dag), og 24 til 54 mg/ml og 13% til 44% fyrir búdesóníð (400 til 1.600 míkróg/dag, í sömu röð).

Börn

Astmi

Mat var lagt á verkun og öryggi flútíkasónfúróats (FF)/vílanteróls (VI), sem gefið var einu sinni á dag, samanborið við FF gefið einu sinni á dag til að meðhöndla astma hjá börnum á aldrinum 5-11 ára, í tvíblindri, slembaðri og fjölsetra klínískri rannsókn sem stóð í 24 vikur með 1 viku eftirfylgnitímabili (HZA107116) þar sem 673 sjúklingar, sem notuðu barkstera til innöndunar og höfðu astma sem ekki hafði tekist að ná stjórn á, tóku þátt.

Allir einstaklingarnir fengu stöðuga meðferð við astma [innöndunartæki með beta-örvum með stutta verkun eða múskarín viðtakablokkum með stutta verkun auk barkstera til innöndunar] í a.m.k. 4 vikur fyrir komu 1. Sjúklingar voru með einkenni (þ.e. stjórn hafði ekki verið náð á einkennum) á þeirri astmameðferð sem þeir voru á.

Einstaklingarnir fengu meðferð með flútíkasónfúróati/vílanteróli 46/22 míkróg (337 sjúklingar) eða flútíkasónfúróati 46 míkróg (336 sjúklingar). Ekki var hægt að meta tvo sjúklinga, einn í hvorum armi, með tilliti til verkunar.

Aðalendapunktur var meðalbreyting frá upphafsgildi á hámarksútöndunarflæði, að morgni fyrir skömmtun (þ.e. lággildi), á vikum 1 til 12 meðan á meðferðartímabilinu stóð samkvæmt daglegri skráningu í rafræna dagbók sjúklings (munur á samsettri meðferð með FF/VI og FF). Breyting frá upphafsgildi á prósentuhlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja í vikum 1 til 12 á meðferðartímabilinu var aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk (powered secondary endpoint) hjá 5-11 ára þýði. Enginn munur var á verkun með FF/VI 46/22 míkróg og FF 46 míkróg (tafla 2). Ekki varð vart við ný vandmál tengd öryggi í þessari rannsókn.

Eftir lok rannsóknar HZA107116 komu í ljós vandamál í tengslum við framvindu rannsóknarinnar á tveimur rannsóknarsetrum, sem náðu til 4 slembiraðaðra sjúklinga (FF/VI 46/22 míkróg $n = 1$, FF 46 míkróg $n = 3$). Framkvæmd var viðbótargreining sem gerð var eftir á þar sem þessir 4 sjúklingar voru útilokaðir. Niðurstöður greiningarinnar (tafla 2) eru í samræmi við niðurstöður fyrirfram skilgreindrar greiningar.

Tafla 2: Niðurstöður fyrir aðalendapunkt og aukaendapunkt með tölfræðilegan styrk (viðbótargreining sem gerð var eftir á).

Vikur 1 til 12	Flútíkasónfúróat/vílanteról* n=335	Flútíkasónfúróat* n=332
Aðalendapunktur		
Breyting frá upphafsgildi á hámarksútöndunarflæði að morgni til (l/mín.)		
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Meðferðarmunur (FF/VI samanborið við FF) (95% CI), p-gildi	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Aukaendapunktur með tölfræðilegan styrk		
Breyting frá upphafsgildi á prósentuhlutfalli 24 klst. tímabila án hjálparlyfja		
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Meðferðarmunur (FF/VI samanborið við FF) (95% CI), p-gildi	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Sjúklingar fengu FF/VI 46/22 míkróg einu sinni á dag samanborið við FF 46 míkróg einu sinni á dag
SE = staðalskekka, CI = öryggisbil, n = fjöldi þátttakenda í greiningu (allt þýði samkvæmt meðferðaráætlun: 337 fyrir FF/VI og 336 fyrir FF)

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

Dreifing

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

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

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

Umbrot

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

Flútíkasónfúróat er aðallega umbrotið með vatnsrofi S-flúorómetýlkarbótíóathópsins í umbrotsefni með verulega skerta barksteravirkni. Vílanteról er aðallega umbrotið með O-alkýlsviptingu í ýmis umbrotsefni með verulega skerta β_1 - og β_2 -örvandi virkni.

Brotthvarf

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

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

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

Börn

Ekki er mælt með neinum breytingum á skömmtum hjá unglingum (12 ára og eldri). Lyfjahlvörf, öryggi og verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hafa verið rannsökuð hjá börnum 5 til 11 ára en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 4.2). Ekki hefur verið sýnt fram á lyfjahlvörf, öryggi og verkun flúttikasónfúróats/vílanteróls hjá börnum yngri en 5 ára.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

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

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískri lyfjarannsókn á flúttikasónfúróati/vílanteróli kom fram að alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) olli ekki marktækt meiri útsetningu fyrir flúttikasónfúróati eða vílanteróli eða greinilegri altækum áhrifum barkstera eða β_2 -örva samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif blóðskilunar hafa ekki verið rannsökuð.

Skert lifrastarfsemi

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

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

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

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Áætluð gildi $AUC_{(0-24)}$ fyrir flúttikasónfúróat hjá einstaklingum með astma frá Austur Asíu, Japan og Suðaustur Asíu (12-13% einstaklinga), voru að meðaltali 33% til 53% stærri en hjá öðrum kynþáttum. Engar vísbendingar voru hins vegar um að aukin útsetning hjá þessum hópum tengdist meiri áhrifum á

sólarhringsútskilnað kortisóls í þvagi. Áætlað er að $C_{\max}$ fyrir vílanteról sé að meðaltali 220 til 287% hærra og $AUC_{(0-24)}$ svipað hjá einstaklingum af asískum uppruna og einstaklingum af öðrum kynþáttum. Engar vísbendingar voru hins vegar um að hærra $C_{\max}$ fyrir vílanteról hefði klínískt marktæk áhrif á hjartsláttartíðni.

Kyn, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull

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

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðileg áhrif og eiturverkanir sem komu fram við notkun flútikasónfúróats eða vílanteróls í forklínískum rannsóknum voru dæmigerð fyrir annaðhvort sykurstera eða beta₂-örva. Gjöf flútikasónfúróats ásamt vílanteróli olli ekki neinum marktækum nýjum eiturverkunum.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Flútikasónfúróat

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

Vílanteróltrífenatat

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

Í samræmi við niðurstöður fyrir aðra beta₂-örva í ævilöngum innöndunarrannsóknum hafði vílanteróltrífenatat áhrif á frumuskiptingu í æxlunarfærum kvenrotta og kvenmúsa og í heiladingli hjá rottum. Engin aukning var í tíðni æxla hjá rottum við útsetningu sem var 1,2-föld og músunum við útsetningu sem var 30-föld útsetning við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, miðað við AUC.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Flútikasónfúróat

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

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

Vílanteróltrífenatat

Vílanteróltrífenatat hafði ekki vanskapandi áhrif hjá rottum. Í innöndunarrannsóknum hjá kaninum olli vílanteróltrífenatat svipuðum áhrifum og koma fram við notkun annarra beta₂ örva (klofinn gómur, opin augnlok, samvöxtur í axnir hlutar bringubeinsbols og bognum útlimum/vansnúningi). Við gjöf

undir húð komu engin áhrif fram við útsetningu sem var 84 sinnum meiri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum miðað við AUC. Hvorki flúttikasónfúróat né vílanteróltrífenatat höfðu aukaverkanir á frjósemi eða þroska fyrir eða eftir fæðingu hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Innöndunartækið er samsett úr nokkrum hlutum úr pólýprópýleni, HDPE, pólýoxýmetyleni, pólýbútýlenterēpalati, acrílónítrílbútadíenstýreni, pólýkarbónati og ryðfriú stáli.

Innöndunartækið inniheldur tvo lagskipta álbynnustrimla sem veita alls 14 eða 30 skammta (14 eða 30 daga birgðir).

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland
D24 YK11

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/004
EU/1/14/929/005
EU/1/14/929/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. maí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. júlí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (PAKKNINGAR MEÐ STÖKUM EININGUM)****92/22 míkróg****1. HEITI LYFS**

Revinty Ellipta 92 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, afmældir skammtar.

14 skammtar

30 skammtar

1 innöndunartæki með 14 skömmtum

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

Hristið ekki.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írland

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

revinty ellipta 92:22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN (MEÐ BLUE BOX) Á FJÖLPAKKNINGAR

92/22 míkróg

1. HEITI LYFS

Revinty Ellipta 92 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar
flútíkasónfúróat/vílanteról

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, afmældir skammtar.
Fjölpakkning: 90 skammtar (3 innöndunartæki með 30)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINU SINNI Á DAG
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innöndunar.
Hristið ekki.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

revinty ellipta 92:22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (PAKKNINGAR MEÐ STÖKUM EININGUM)

184/22 míkróg

1. HEITI LYFS

Revinty Ellipta 184 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar
flútíkasónfúróat/vílanteról

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, afmældir skammtar.

14 skammtar

30 skammtar

1 innöndunartæki með 14 skömmtum

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

Hristið ekki.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írland

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

revinty ellipta 184:22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN (MEÐ BLUE BOX) Á FJÖLPAKKNINGAR

184/22 míkróg

1. HEITI LYFS

Revinty Ellipta 184 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar flútíkasónfúróat/vílanteról

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, afmældir skammtar.
Fjölþakning: 90 skammtar (3 innöndunartæki með 30)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINU SINNI Á DAG
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innöndunar.
Hristið ekki.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

revinty ellipta 184:22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MILLIASKJA (ÁN "BLUE BOX" - AÐEINS FJÖLPAKKNINGAR)****92/22 míkróg****1. HEITI LYFS**

Revinty Ellipta 92 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, afmældir skammtar

30 skammtar

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja einan sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

Hristið ekki.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írland

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

revinty ellipta 92:22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MILLIASKJA (ÁN "BLUE BOX" - AÐEINS FJÖLPAKKNINGAR)****184/22 míkróg****1. HEITI LYFS**

Revinty Ellipta 184 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

flútíkasónfúróat/vílanteról

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft, afmældir skammtar

30 skammtar

1 innöndunartæki með 30 skömmtum

Hluti af fjölpakksningu, má ekki selja einan sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINU SINNI Á DAG

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

Hristið ekki.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/929/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

revinty ellipta 184/22 míkrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**MÍÐI Á BAKKA****92/22 míkróg****1. HEITI LYFS**

Revinty Ellipta 92 /22 míkróg innöndunarduft

flútíkasónfúróat/vílanteról

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

GSK logo

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Ekki opna fyrr en þú ert tilbúin/n til að anda inn.
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

14 skammtar

30 skammtar

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

MIÐI Á BAKKA

184/22 míkróg

1. HEITI LYFS

Revinty Ellipta 184 /22 míkróg innöndunarduft

flútikasónfúróat/vílanteról

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

GSK logo

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

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

Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

14 skammtar

30 skammtar

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á INNÖNDUNARTÆKI

92/22 míkróg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Revinty Ellipta 92 /22 míkróg innöndunarduft
flútíkasónfúróat/vílanteról
Til innöndunar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur
Fargist:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

14 skammtar
30 skammtar

6. ANNÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á INNÖNDUNARTÆKI

184/22 míkróg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Revinty Ellipta 184 /22 míkróg innöndunarduft
flútíkasónfúróat/vílanteról
Til innöndunar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur
Fargist:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

14 skammtar
30 skammtar

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Revinty Ellipta 92 míkróg/22 míkróg, innöndunarduft, afmældir skammtar
Revinty Ellipta 184 míkróg/22 míkróg, innöndunarduft, afmældir skammtar

flúttikasónfúróat/vílanteról

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Revinty Ellipta og við hverju það er notað

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

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

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

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

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

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

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

Astmi er alvarlegur langvinnur sjúkdómur sem kemur fram þegar vöðvarnir umhverfis fíngerðar loftrásir þrengjast (*berkjuprenging*) og verða þrútnir eða ertir (*bólga*). Einkenni koma og fara og eru

m.a. mæði, blísturshljóð við öndun, þyngsli fyrir brjósti og hósti. Sýnt hefur verið fram á að Revinty Ellipta minnkar líkur á að einkenni astma blossi upp.

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

2. Áður en byrjað er að nota Revinty Ellipta

Ekki má nota Revinty Ellipta

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Revinty Ellipta er notað:

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

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

Á meðan þú notar Revinty Ellipta

Skýndilegir öndunarerfiðleikar

Ef vart verður við þrængsli fyrir brjósti, hósta, blísturshljóð eða mæði strax eftir notkun Revinty Ellipta innöndunartækisins:

hættu notkun lyfsins og leitaðu strax til læknis, þar sem þú ert hugsanlega með alvarlegan kvilla sem kallast óvæntur berkjukrampi.

- Hafðu samband við lækni ef þú finnur fyrir þokusýn eða öðrum sjóntruflunum.
- Hafðu samband við lækni ef þú finnur fyrir auknum þorsta, tíðum þvaglátum eða óútskýrðri þreytu (merki um háan blóðsykur).

Sýkingar í lungum

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Revinty Ellipta

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

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

- lyf sem kallast beta-blokkar, svo sem metóprólól, notað við **háum blóðþrýstingi** eða **hjartakvilla**.
- ketókónazól gegn **sveppasýkingum**.
- rítónavír eða cobicistat gegn **HIV-sýkingum**.
- langverkandi beta₂-örvar, svo sem salmeteról

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

Meðganga og brjóstagjöf

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

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

Akstur og notkun véla

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

Revinty Ellipta inniheldur laktósa

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

3. Hvernig nota á Revinty Ellipta

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um.

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

Astma

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

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

Langvinn lungnateppa

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

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

Revinty Ellipta er notað til innöndunar um munn.

Notið Revinty Ellipta á sama tíma daglega, þar sem lyfið virkar í 24 klukkustundir

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

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

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

Hvernig nota á Revinty Ellipta

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

Revinty Ellipta er notað til innöndunar um munn. Þú þarft ekki að undirbúa Revinty Ellipta á neinn sérstakan hátt, ekki einu sinni þegar þú notar það í fyrsta sinn.

Ef einkenni batna ekki

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

hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er.

Ef notað er meira af Revinty Ellipta en mælt er fyrir um

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú notar óvart meira af Revinty Ellipta en lækningin hefur mælt fyrir um. Sýndu honum innöndunartækið, pakkninguna eða fylgiseðilinn ef hægt er. Þú gætir fundið fyrir hraðari hjartslætti en venjulega, skjálfta eða höfuðverk.

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

Ef gleymist að nota Revinty Ellipta

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

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

Ekki hætta að nota Revinty Ellipta án þess að fá ráðleggingar

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Ofnæmisviðbrögð

Lyfið veldur ofnæmisviðbrögðum í mjög sjaldgæfum tilvikum (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

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

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

Skyndilegir öndunarerfiðleikar

Skyndilegir öndunarerfiðleikar eftir notkun Revinty Ellipta koma fyrir í mjög sjaldgæfum tilvikum.

Ef öndunin eða blísturshljóðin versna strax eftir að þú notar lyfið, þá skal þegar í stað **hætta notkun þess og leita eftir lækni** aðstoð.

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

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

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

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir

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

- höfuðverkur
- kvef.

Algengar aukaverkanir

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

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

Sjaldgæfar aukaverkanir

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

- óreglulegur hjartsláttur
- þokusýn
- hækkun á blóðsykri (*blóðsykurshækkun*).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

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

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Revinty Ellipta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, bakkanum og innöndunartækinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

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

Geymið við lægri hita en 25°C.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Revinty Ellipta inniheldur

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

Lýsing á útliti Revinty Ellipta og pakkningastærðir

Revinty Ellipta er innöndunarduft í afmældum skömmtum.

Ellipta innöndunartækið samanstendur af ljósgráu innöndunartæki með gulu loki á munnstykkinu og skammtateljara. Því er pakkað í bakka úr lagskiptri þynnu með loki úr þynnu sem fletta má af.

Bakkinn inniheldur poka með þurrkefni til að minnka raka í pakkningunni. Þegar lokið hefur verið tekið af bakkanum skal henda þurrkefninu - það má hvorki borða né anda því inn. Ekki þarf að geyma innöndunartækið í bakkanum úr lagskiptu þynnunni þegar búið er að opna hann.

Revinty Ellipta fæst í pakkningum með 1 innöndunartæki með annaðhvort 14 eða 30 skömmtum (14 eða 30 daga birgðir) og í fjölpakkningum með 90 (3 innöndunartæki með 30) skömmtum (90 daga birgðir). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland
D24 YK11

Framleiðandi:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

Guidotti Hellas A.E.
Τηλ. + 30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39055 56801

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

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

Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

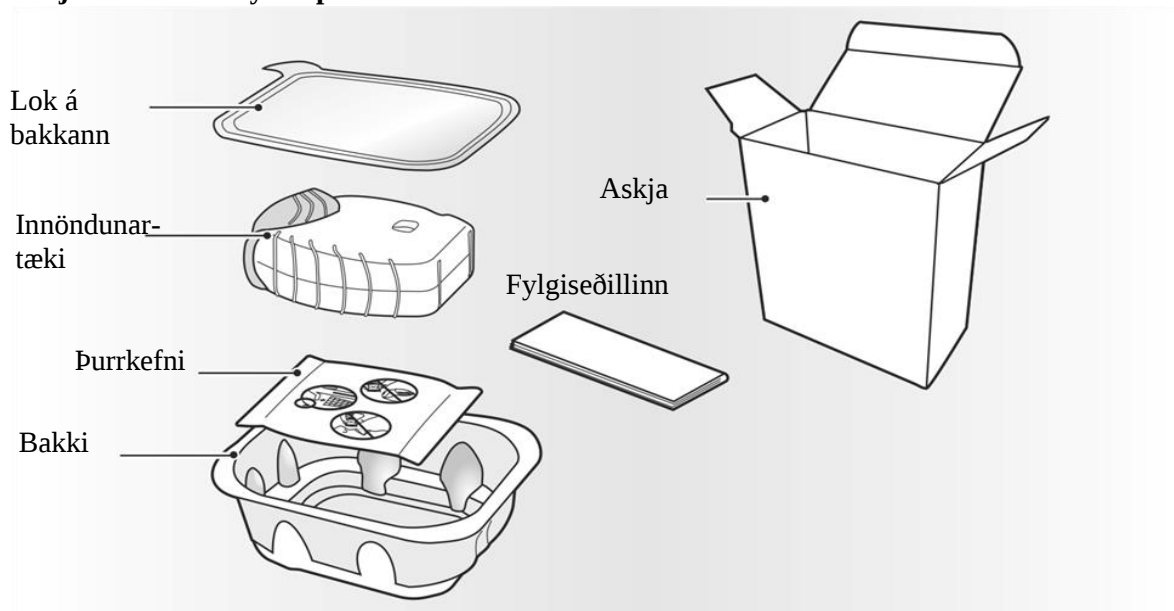
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Notkunarleiðbeiningar, skref-fyrir-skref

Hvað er Ellipta innöndunartæki?

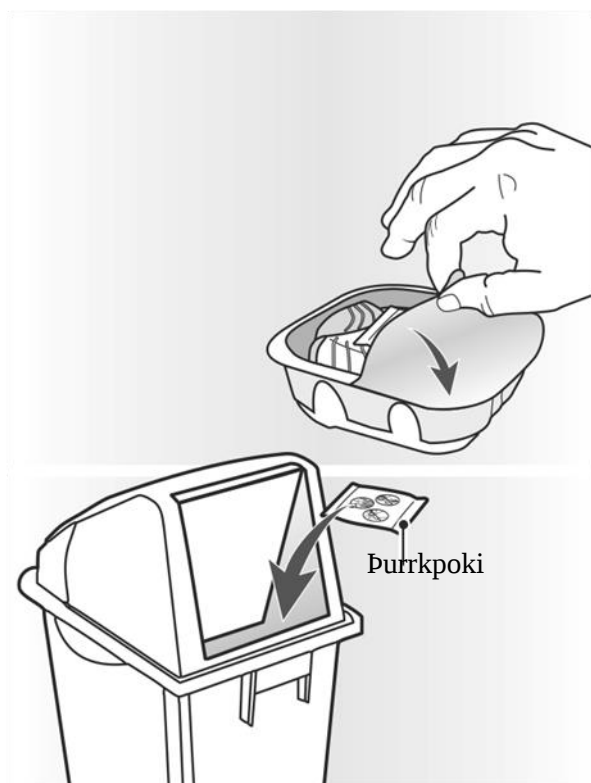
Þegar Revinty Ellipta er notað í fyrsta skipti þarf ekki að athuga hvort það virki rétt og það þarf ekki að undirbúa það til notkunar á neinn sérstakan hátt. Aðeins skal fylgja þessum leiðbeiningum, skref-fyrir-skref.

Askjan með Revinty Ellipta innöndunartækinu inniheldur



Innöndunartækinu er pakkað í bakka. **Ekki opna bakkann fyrr en þú ert tilbúin/n að nota lyfið.**

Rífdú lokið af til að opna bakkann þegar þú ætlar að nota innöndunarlyfið. Bakkinn inniheldur poka af **þurrkefni** til að minnka raka. Hentu þurrkpokanum - það má **hvorki** opna hann, borða **né** anda honum inn.



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

Ef innöndunartækið er geymt í kæli skal láta það standa við stofuhita í a.m.k. eina klst. fyrir notkun.

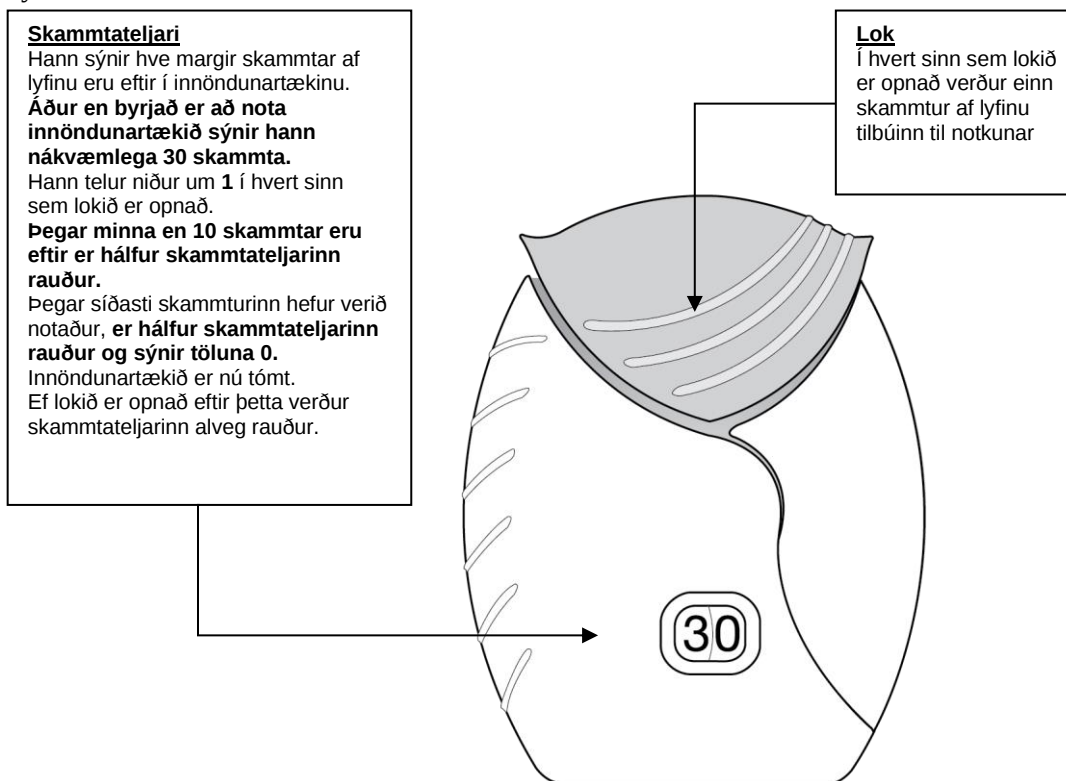
Leiðbeiningarnar, skref fyrir skref, fyrir 30 skammta Ellipta innöndunartæki (30 daga birgðir) hér á eftir, eiga einnig við fyrir 14 skammta Ellipta innöndunartæki (14 daga birgðir).

1. Þetta skal lesa áður en byrjað er

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

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

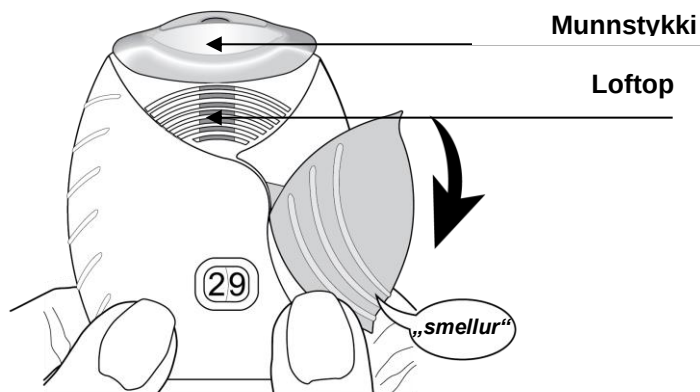
Það er ekki mögulegt að taka viðbótarmagn af lyfinu eða tvöfaldan skammt í einni innöndun fyrir slýsni.



2. Skammtur undirbúinn

Ekki opna lokið fyrr en þú ert tilbúin/n að anda skammtinum að þér. Ekki hrista innöndunartækið.

- Renndu lokinu niður þar til heyrst „smellur“.



Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Skammtateljarinn telur niður um 1 því til staðfestingar.

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

3. Andaðu lyfinu að þér

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



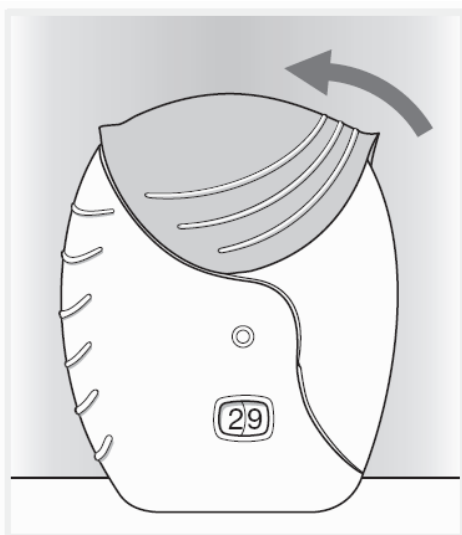
- Andaðu einu sinni rólega, jafnt og djúpt að þér. Haltu niðri í þér andanum eins lengi og þú getur (a.m.k. 3-4 sekúndur).
- Taktu innöndunartækið frá munnum.
- Andaðu hægt og rólega frá þér.

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

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

4. Lokaðu innöndunartækinu og skolaðu munninn

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



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