

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver inhalasjon avgir en dose (dosen som kommer ut fra munnstykket) på 65 mikrogram umeklidiniumbromid tilsvarende 55 mikrogram umeklidinium og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Dette tilsvarer en oppmålt dose på 74,2 mikrogram umeklidiniumbromid tilsvarende 62,5 mikrogram umeklidinium og 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver avgitte dose inneholder omtrent 24 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert (inhalasjonspulver).

Hvitt pulver i en lysegrå inhalator (ELLIPTA) med et rødt beskyttelseslukk og en doseteller.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

LAVENTAIR ELLIPTA er indisert til regelmessig bronkodilaterende behandling for å kontrollere symptomer hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt og maksimal dose er én inhalasjon med én gang daglig.

LAVENTAIR ELLIPTA bør administreres til samme tid hver dag for å opprettholde bronkodilatasjon. Dersom en dose er glemt skal neste dose inhaleres til vanlig tid neste dag.

Spesieller pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter fra 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av LAVENTAIR ELLIPTA har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bør brukes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke LAVENTAIR ELLIPTA i den pediatriske populasjonen (under 18 år) ved indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Skal kun brukes til inhalasjon.

Instruksjonene for inhalatoren med 30 doser (30 dagers forbruk) som vist under gjelder også for inhalatoren med 7 doser (7 dagers forbruk).

ELLIPTA inhalatoren inneholder oppmålte doser og er klar til bruk.

Inhalatoren er pakket i en folieboks som inneholder en pose med tørrstoff for å redusere fuktighet. Posen med tørrstoff bør kastes og skal ikke åpnes, spises eller inhaleres. Pasienten må informeres om at folieboksen ikke bør åpnes før man er klar til å inhalere en dose.

Inhalatoren vil være i en "lukket" stilling når den først tas ut av den forseglede folieboksen. Pasienten bør skrive datoen for når inhalatoren skal "kastes innen" på et eget felt på inhalatorens etikett. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra folieboksen først ble åpnet. Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger. Folieboksen kan kastes etter åpning.

Dersom beskyttelseslokket på inhalatoren åpnes og lukkes uten at dosen blir inhalert, vil dosen mistes. Dosen vil da være trygt forvarret i inhalatoren, men den vil ikke lenger være mulig å inhalere.

Det er ikke mulig, ved et uhell, å få i seg ekstra legemiddel eller en dobbel dose i én inhalasjon

Instruksjoner for bruk:

a) Klargjøre en dose

Åpne beskyttelseslokket når du er klar til å inhalere en dose. Inhalatoren bør ikke ristes. Skyv beskyttelseslokket ned til du hører et "klikk". Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon.

Dosetelleren teller ned med 1 for å vise dette. Dersom dosetelleren ikke teller ned når du hører et "klikk", vil ikke inhalatoren avgi legemiddel. Ta den med til et apotek for å rådføre deg.

b) Hvordan inhalere legemidlet

Hold inhalatoren bort fra munnen din og pust ut så lenge det er behagelig. Ikke pust ut gjennom inhalatoren. Munnstykket skal plasseres mellom leppene dine og leppene skal slutte tett rundt munnstykket. Ikke dekk over luftkanalen med fingrene dine under bruk.

- Inhaler med ett langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munnen din.
- Pust ut sakte og forsiktig.

Det kan være at du ikke vil kunne smake eller føle legemiddelet, selv når du bruker inhalatoren riktig.

Munnstykket på inhalatoren kan rengjøres med en tørr klut før du lukker beskyttelseslokket.

c) Lukk inhalatoren

Skyv beskyttelseslokket opp så langt det går, for å beskytte munnstykket.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Dette legemidlet skal ikke brukes hos pasienter med astma siden det ikke har blitt studert i denne pasientpopulasjonen.

Paradoksal bronkospasme

Behandling med umeklidinium/vilanterol kan føre til paradoksal bronkospasme som kan være livstruende. Dersom paradoksal bronkospasme oppstår skal behandling seponeres umiddelbart og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig.

Ikke til bruk ved akutte anfall

Umeklidinium/vilanterol er ikke indisert til behandling av akutte anfall av bronkospasme.

Forverring av sykdom

Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer for å lindre symptomer indikerer en redusert kontroll av sykdommen. Dersom en forverring av kols oppstår i løpet av behandling med umeklidinium/vilanterol, bør det foretas en ny vurdering av pasienten og behandlingsregimet for kols.

Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter som hjertearrytmier, f.eks atrieflimmer og takykardi, kan sees etter bruk av muskarinreseptor-antagonister og sympatomimetika, inkludert umeklidinium/vilanterol (se pkt. 4.8). Pasienter med klinisk signifikant ukontrollert kardiovaskulær sykdom ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor bør umeklidinium/vilanterol brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom.

Antimuskarinerg aktivitet

På grunn av den antimuskarinerge aktiviteten, bør umeklidinium/vilanterol brukes med forsiktighet hos pasienter med urinretensjon eller med trangvinkelglaukom.

Hypokalemi

Beta₂-adrenerge agonister kan gi betydelig hypokalemi hos noen pasienter som potensielt kan få kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjon av kalium i serum er vanligvis forbigående og krever ikke tilskudd.

Ingen kliniske relevante effekter av hypokalemi ble observert i kliniske studier med umeklidinium/vilanterol ved anbefalt terapeutisk dose. Forsiktighet bør utvises når umeklidinium/vilanterol brukes samtidig med andre legemidler som også potensielt kan forårsake hypokalemi (se pkt. 4.5).

Hyperglykemi

Beta₂-adrenerge agonister kan gi forbigående hyperglykemi hos noen pasienter.

Ingen kliniske relevante effekter på plasmaglukose ble observert i kliniske studier med umeklidinium/vilanterol ved anbefalt terapeutisk dose. Ved initiering av behandling med umeklidinium/vilanterol bør plasmaglukose monitoreres tettere hos pasienter med diabetes.

Samtidige lidelser

Umeklidinium/vilanterol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampelidelser eller tyreotoksikose og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor beta₂-adrenerge agonister.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (total lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klinisk signifikante interaksjoner mediert av umeklidinium/vilanterol ved kliniske doser anses som usannsynlige pga de lave plasmakonsentrasjonene som oppnås etter inhalert dosering.

Beta-adrenerge antagonist

Beta₂-adrenerge antagonist kan svekke eller blokkere effekten av beta₂-adrenerge agonister, som vilanterol. Samtidig bruk av enten ikke-selektive eller selektive beta-adrenerge antagonist bør unngås med mindre det er helt nødvendige grunner for bruk.

Metabolske- og transportørbaserte interaksjoner

Vilanterol er et substrat for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, klaritromycin, itraconazol, ritonavir, telitromycin) kan hemme metabolismen av, og øke den systemiske eksponeringen for, vilanterol. Samtidig bruk av ketokonazol (400 mg) hos friske frivillige økte gjennomsnittlig vilanterol AUC_(0-t) og C_{max}, med henholdsvis 65 % og 22 %. Økningen i vilanterol-eksponering var ikke assosiert med en økning i beta-adrenerg agonist-relaterte systemiske effekter på hjerterytmen, kalium i blod eller QT-intervallet (korrigert ved bruk av Fridericia metoden). Forsiktighet bør utvises når umeklidinium/vilanterol brukes samtidig med ketokonazol og andre kjente sterke CYP3A4-hemmere grunnet mulig økt systemisk eksponering for vilanterol og påfølgende økt potensiale for bivirkninger. Verapamil, en moderat CYP3A4-hemmer, ga ingen påvirkning av farmakokinetikken til vilanterol.

Umeklidinium er et substrat for cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Steady-state farmakokinetikken til umeklidinium ble vurdert i friske frivillige som manglet CYP2D6 (poor metabolisers). Ingen effekt i umeklidinium AUC eller C_{max} ble observert ved en 8-ganger høyere dose. Omtrent 1,3-ganger økning i umeklidinium AUC ble observert ved en 16-ganger høyere dose, ingen effekt ble sett på umeklidinium C_{max}. Basert på størrelsen på disse endringene, er ingen klinisk relevante interaksjoner forventet når umeklidinium/vilanterol er brukt samtidig med CYP2D6-hemmere eller når administrert til pasienter som har en genetisk mangel i CYP2D6 aktivitet (poor metabolisers).

Både umeklidinium og vilanterol er substrater for P-glykoprotein transporteren (P-gp). Effekten av den moderate P-gp hemmeren verapamil (240 mg én gang daglig) på steady-state farmakokinetikken til umeklidinium og vilanterol ble vurdert hos friske frivillige. Ingen effekt av verapamil ble observert på umeklidinium eller vilanterol C_{max}. Omtrent 1,4-ganger økning i umeklidinium AUC ble observert, ingen effekt ble sett på vilanterol AUC. Basert på størrelsen på disse endringene, er ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventet når umeklidinium/vilanterol brukes samtidig med P-gp hemmere.

Andre muskarinantagonister og sympatomimetika

Samtidig bruk av umeklidinium/vilanterol og andre langtidsvirkende muskarinantagonister, langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller legemidler som inneholder en av disse komponentene er ikke studert og er ikke anbefalt da det kan forsterke kjente bivirkninger av muskarinantagonister eller beta₂-adrenerge agonister til inhalasjon (se pkt 4.4 og 4.9).

Hypokalemi

Samtidig behandling med hypokalemiske legemidler, som metylxantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika, kan potensere mulige hypokalemiske effekter av beta₂-adrenerge agonister, og forsiktighet bør derfor utvises (se pkt. 4.4).

Andre legemidler mot kols

Selvom ingen formelle *in vivo* legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført, har umeklidinium/vilanterol til inhalasjon blitt brukt samtidig med andre kols legemidler, inkludert korttidsvirkende sympatomimetiske bronkodilatorer og inhalerte kortikosterioder, uten klinisk evidens for legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av umeklidinium/vilanterol hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved eksponering for doser med vilanterol som ikke er klinisk relevant (se pkt. 5.3).

Umeklidinium/vilanterol bør kun brukes under graviditet dersom den forventede nytten for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om umeklidinium eller vilanterol utskilles i morsmelk. Andre beta₂-adrenerge agonister er imidlertid påvist i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om enten å avslutte ammingen eller seponere umeklidinium/vilanterol-behandling tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effektene av umeklidinium/vilanterol på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter av umeklidinium eller vilanterol på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Umeklidinium /vilanterol har ingen eller ubetydelige påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den mest vanlig rapporterte bivirkningen er nasofaryngitt (9 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen for LAVENTAIR ELLIPTA er basert på sikkerhetserfaring for umeklidinium/vilanterol og de individuelle komponentene fra det kliniske utviklingsprogrammet som bestod av 6855 pasienter med kols, i tillegg til spontanrapportering. Det kliniske utviklingsprogrammet inkluderte 2354 pasienter som fikk umeklidinium/vilanterol én gang daglig i kliniske fase III-studier på 24 uker eller mer: 1296 pasienter fikk anbefalt dose på 55/22 mikrogram (24-ukers studier) og 832 pasienter fikk en høyere dose på 113/22 mikrogram (24-ukers studier) og 226 pasienter fikk 113/22 mikrogram i en 12-måneders studie.

Frekvensene tilskrevet bivirkningene identifisert i tabellen nedenfor inkluderer ubearbeidet, samlet forekomst observert fra fem 24-ukers studier og sikkerhetsstudien på 12 måneder.

Følgende frekvensinndeling av bivirkninger er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon Sinusitt Nasofaryngitt Faryngitt Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert: Utslett Anafylaksi, angioødem og urtikaria	Mindre vanlige Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor Dysgeusi Svimmelhet	Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Ikke kjent
Øyesykdommer	Tåkesyn Glaukom Økt intraokulært trykk Øyesmerter	Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne
Hjertesykdommer	Atrieflimmer Supraventrikulær takykardi Idioventrikulær rytme Takykardi Supraventrikulære ekstrasystoler Palpitasjon (Hjertebank)	Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste Orofaryngeal smerte Dysfoni Paradoksalt bronkospasme	Vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Obstipasjon Munntørhet	Vanlige Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon Dysuri Blæreutløpsobstruksjon	Sjeldne Sjeldne Sjeldne

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

En overdose med umeklidinium/vilanterol vil sannsynligvis gi tegn og symptomer utifra enkeltkomponentenes virkning, som svarer til kjente bivirkninger av inhalerte muskarinantagonister (f.eks munntørhet, synsforstyrrelser og takykardi) eller kjente overdoseringssymptomer med andre beta₂-adrenerge agonister (f.eks arrytmier, tremor, hodepine, palpitasjoner, kvalme, hyperglykemi og hypokalemi).

Dersom overdosering skulle oppstå, bør pasienten få støttende behandling med tilstrekkelig monitorering om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive lungesykdommer, adrenergika i kombinasjon med antikolinergika inkl. triple kombinasjoner med kortikosteroider, ATC kode: R03AL03.

Virkningsmekanisme

Umeklidinium/vilanterol er et kombinasjonspreparat til inhalasjon bestående av langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist/langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (LAMA/LABA). Etter oral inhalasjon virker begge virkestoffene lokalt i luftveiene og gir bronkodilatasjon via ulike mekanismer.

Umeklidinium

Umeklidinium er en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (også referert til som antikolinergika). Det er et kinuklidin-derivat med aktivitet på flere subtyper av muskarinreseptoren. Umeklidinium utøver dens bronkodilaterende aktivitet ved kompetitivt å hemme binding av acetylkolin til muskarinreseptorer på glatt muskulatur i luftveiene. Den viser langsam reversibilitet overfor human M3-muskarinreseptor subtypen *in vitro* og en lang virkning *in vivo* når administrert direkte til lungene i prekliniske modeller.

Vilanterol

Vilanterol er en selektiv langtidsvirkende beta₂-adrenerg reseptor agonist (LABA).

Farmakologiske effekter av beta₂-adrenerge agonister, inkludert vilanterol, kan delvis tilskrives stimulering av intracellulær adenylat cyclase, enzymet som katalyserer omdannelsen av adenosintrifosfat (ATP) til sykklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (sykklisk AMP). Økte sykklisk AMP-nivåer forårsaker relaksering av glatt muskulatur i bronkiene og hemmer frigivelse av mediatorer som gir en umiddelbar hypersensitivitet fra celler, spesielt fra mastceller.

Farmakodynamiske effekter

I fase-III-studier av 6-måneders varighet, ga umeklidinium/vilanterol klinisk relevante forbedringer sammenlignet med placebo i lungefunksjon (som målt ved forced expiratory volume i løpet av 1 sekund [FEV₁]) over 24 timer etter én gang daglig administrering. Effekten ble vist 15 minutter etter administrasjon av første dose (forbedring over placebo med 112 ml (p<0,001*). Gjennomsnittlig maksimal forbedring i FEV₁ innen de første 6 timene etter dosering sammenlignet med placebo var 224 ml (p<0,001) ved uke 24. Det var ingen evidens for takyfykalsi som en effekt av LAVENTAIR ELLIPTA over tid.

Elektrofysiologiske undersøkelser av hjertet

Effekten av umeklidinium/vilanterol på QT-intervallet ble evaluert i en studie mot placebo/aktiv kontroll (moksifloksacin). Umeklidinium/vilanterol ble gitt én gang daglig i to ulike styrker, 113/22 mikrogram eller 500/100 mikrogram (8 ganger anbefalt oppmålt dose med umeklidinium og 4 ganger anbefalt dose med vilanterol), i 10 dager hos 103 friske frivillige. Maksimal gjennomsnittlig forskjell i forlengelse av QT-intervallet (korrigert ved bruk av Fridericia metoden, QT_cF) fra placebo etter "baseline"-korrigering var 4,3 (90 % KI= 2,2 til 6,4) millisekunder sett 10 minutter etter administrering med umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogram og 8,2 (90 % KI = 6,2 til 10,2) millisekunder sett 30 minutter etter administrering av umeklidinium/vilanterol 500/100 mikrogram. Det ble derfor ikke observert noe klinisk relevant proarytmisk potensial relatert til forlengelse av QT-intervallet med umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogram.

En doseavhengig økning i hjerterytmen ble også observert. Maksimal gjennomsnittlig forskjell i hjerterytme sammenlignet med placebo etter "baseline"- korrigering var 8,4 (90 % KI= 7,0 til 9,8) slag/minutt og 20,3 (90 % KI=18,9 til 21,7) slag/minutt sett 10 minutter etter administrering av henholdsvis 113/22 mikrogram og 500/100 mikrogram umeklidinium/vilanterol.

I tillegg ble det ikke observert noen klinisk signifikante effekter på hjerterytmen på 24-timer Holter monitorering hos 53 pasienter med kols som ble behandlet med umeklidinium/vilanterol 55/22 mikrogram én gang daglig i en 6-måneders studie eller 55 pasienter som ble behandlet med umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogram én gang daglig i en annen 6-måneders studie, og for ytterligere 226 pasienter som ble behandlet med 113/22 mikrogram én gang daglig i en 12-måneders studie.

* En statistisk hierarkisk test-prosedyre ble brukt i denne studien. Denne sammenligningen ble gjort *etter* en sammenligning som ikke nådde statistisk signifikans, følgelig kan vi ikke trekke konklusjoner om signifikans for denne spesifikke sammenligningen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten av umeklidinium/vilanterol administrert én gang daglig ble evaluert i åtte kliniske fase III-studier med 6835 voksne pasienter med klinisk diagnostisert kols; 5618 pasienter fra fem 6-måneders studier (to placebo-kontrollerte og tre aktive [tiotropium]-komparator kontrollerte), 655 pasienter fra to 3 måneders utholdenhetstrening/lungefunksjonsstudier og 562 pasienter fra én 12-måneders studie.

Effekter på lungefunksjonen

LAVENTAIR ELLIPTA viste forbedringer i lungefunksjonen (definert som endring fra "baseline" i trough FEV₁) i flere studier. I én 6-måneders fase-III studie, viste LAVENTAIR ELLIPTA statistisk signifikante forbedringer i trough FEV₁ (primært endepunkt) ved uke 24 sammenlignet med placebo og hver behandlingsarm med enkeltkomponentene i monoterapi. I tillegg viste LAVENTAIR ELLIPTA klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i trough FEV₁ sammenlignet med tiotropium i to av de tre 6-måneders aktiv komparator-studiene og numerisk større forbedringer sammenlignet med tiotropium i den tredje aktiv komparator-studien (se tabell 1). Det var ingen svekkelse av bronkodilatoreffekten over tid.

Effekter på symptomer

Kortpustethet:

LAVENTAIR ELLIPTA viste en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i kortpustethet, evaluert ved en økning i TDI fokal score ved uke 24 (sekundært endepunkt) sammenlignet med placebo (1,2, p<0,001) (se tabell 1). Forbedringer i TDI fokal score sammenlignet med hver av monokomponentene og tiotropium var ikke statistisk signifikant (se tabell 1).

Andelen pasienter som responderte, dvs oppnådde minste klinisk relevante forskjell (MCID) på 1 enhet i TDI fokal score, ved uke 24 var større for LAVENTAIR ELLIPTA (58 %) sammenlignet med placebo (41 %) og hver av monokomponentene (53 % for umeklidinium og 51 % for vilanterol).

Helse-relatert livskvalitet:

LAVENTAIR ELLIPTA har også vist en forbedring i helse-relatert livskvalitet målt ved bruk av St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) som indikert ved en reduksjon i SGRQ total score i uke 24 sammenlignet med placebo og hver av monokomponentene (se tabell 1). LAVENTAIR ELLIPTA viste en statistisk signifikant reduksjon i SGRQ total score sammenlignet med tiotropium i én av de tre aktiv-komparator-studiene (se tabell 1).

Andelen pasienter som responderte, dvs oppnådde minst MCID i SGRQ score (definert som en reduksjon på 4 enheter fra "baseline"), ved uke 24 var større for LAVENTAIR ELLIPTA (49 %) sammenlignet med placebo (34 %) og hver av monokomponentene (44 % for umeklidinium og 48 % for vilanterol). I en aktiv-komparator studie responderte en større prosentandel av pasienter behandlet med LAVENTAIR ELLIPTA med en klinisk relevant forbedring i SGRQ score ved uke 24 (53 %) sammenlignet med tiotropium (46 %). I de andre to aktiv-komparator studiene oppnådde en lik andel av pasienter minst MCID med LAVENTAIR ELLIPTA og tiotropium; 49 % og 54 % for LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogram 52 % og 55 % for tiotropium.

Bruk av anfallslegemiddel

LAVENTAIR ELLIPTA reduserte bruken av anfallslegemiddel med salbutamol gjennom uke 1-24 sammenlignet med placebo og umeklidinium (se tabell 1), og ga en økning fra baseline i andel dager hvor ingen anfallslegemiddel var nødvendig (gjennomsnittlig 11,1 %) sammenlignet med en nedgang fra baseline med placebo (gjennomsnittlig 0,9 %).

I de tre aktiv-komparator-kontrollerte studiene med 6-måneders varighet, reduserte LAVENTAIR ELLIPTA bruken av anfallslegemiddel med salbutamol sammenlignet med tiotropium, med statistisk signifikante reduksjoner observert i to av studiene (se tabell 1). LAVENTAIR ELLIPTA ga også en større økning fra baseline i andel dager hvor ingen anfallsmedisin var nødvendig i alle tre studier (gjennomsnittlig i området 17,6 % til 21,5 %) sammenlignet med tiotropium (gjennomsnittlig i området 11,7 % til 13,4 %).

Tabell 1. Effekt på lungefunksjon, symptomer og helserelatert livskvalitet ved uke 24.

Sammenligning av behandling med LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrog.	Behandlingsforskjell ¹ (95 % konfidensintervaller, p-verdi)			
	Trough FEV1 (ml)	TDI fokal score	SGRQ total score	Bruk av anfallslegemiddel ³
LAVENTAIR ELLIPTA (N=413) versus placebo (N=280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7, 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88, -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3, -0,3) 0,001*
LAVENTAIR ELLIPTA (N=413) versus umeklidinium 55 mikrog. (N=418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2, 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90, 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0, -0,1) 0,014*
LAVENTAIR ELLIPTA (N=413) versus vilanterol 22 mikrog. (N=421)	95 (60, 130) <0,001	0,4 (-0,1, 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41, 1,78) 0,767	0,1 (-0,3, 0,5) 0,675
LAVENTAIR ELLIPTA (N=454) versus tiotropium 18 mikrog. (N=451) (Studie ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
LAVENTAIR ELLIPTA (N=207) versus tiotropium 18 mikrog. (N=203) (Studie DB2113360)	90 (39, 141) <0,001	0,1 ² (-0,4, 0,5) 0,817	0,75 (-2,12, 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2, 0,1) 0,022
LAVENTAIR ELLIPTA (N=217) versus tiotropium 18 mikrog. (N=215) (Studie DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N=antall i "Intent to treat" populasjonen
mikrog.= mikrogram

n/e= ikke evaluert

1. Minste kvadraters gjennomsnitt (LSM, least squares mean)
2. Samlet data fra studie DB2113360 og studie DB2113374
3. Endring i gjennomsnittlig antall inhalasjoner per dag i løpet av uke 1-24

* En statistisk hierarkisk test-prosedyre ble brukt i denne studien. Denne sammenligningen ble gjort *etter* en sammenligning som ikke nådde statistisk signifikans, følgelig kan vi ikke trekke konklusjoner om signifikans for denne spesifikke sammenligningen.

En høyere dose av umeklidinium/vilanterol (113/22 mikrogram) ble også studert i en 24-ukers placebo-kontrollert klinisk studie og i to av de tre 24-ukers aktiv-kontrollerte studiene. Resultatene var tilsvarende den godkjente LAVENTAIR ELLIPTA-dosen og ga ytterligere dokumentasjon for effekten av LAVENTAIR ELLIPTA.

Kols-eksaserbasjoner

I en 24-ukers placebo-kontrollert studie hos pasienter med symptomatisk kols, så reduserte LAVENTAIR ELLIPTA risikoen for en moderat/alvorlig kols-eksaserbasjon med 50 % sammenlignet med placebo (basert på analyse av tid til første eksaserbasjon: Hazard Ratio (HR) 0,5; 95% KI: 0,3, 0,8; $p=0,004^*$). Risikoreduksjonen var 20 % sammenlignet med umeklidinium (HR 0,8 ; 95% KI: 0,5, 1,3; $p=0,391$) og 30 % sammenlignet med vilanterol (HR 0,7; 95% KI: 0,4, 1,1; $p=0,121$). Fra de tre aktiv-komparator studiene i pasienter med symptomatisk kols, var risikoen for en moderat/alvorlig kols-eksaserbasjon sammenlignet med tiotropium redusert med 50 % i én studie (HR 0,5; 95% KI: 0,3, 1,0; $p=0,044$). I de andre to studiene var risikoen for moderat/alvorlig kols-eksaserbasjon økt med 20 % og 90 % (henholdsvis HR 1,2; 95% KI: 0,5, 2,6; $p=0,709$ og HR 1,9; 95% KI: 1,0, 3,6; $p=0,062$). Disse studiene var ikke spesielt designet for å evaluere effekten av behandlingen på kols-eksaserbasjoner og pasienter ble tatt ut av studien dersom det oppstod en eksaserbasjon.

Supplerende effektstudier

I en randomisert, dobbelt-blind, 52-ukers studie (CTT116855, IMPACT) ble 10355 voksne pasienter med symptomatisk kols og en forhistorie med 1 eller flere moderate/alvorlige eksaserbasjoner i løpet av de siste 12 månedene før studiestart randomisert (1:2:2) for å få umeklidinium/vilanterol (UMEC/VI 55/22 mikrogram), flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogram) eller flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrogram) administrert en gang daglig i en enkel inhalator. Det primære endepunktet var årlig rate av on-treatment moderate og alvorlige eksaserbasjoner hos personer behandlet med FF/UMEC/VI sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI. Den gjennomsnittlige årlige raten av eksaserbasjoner var henholdsvis 0,91, 1,07 og 1,21 for FF/UMEC/VI, FF/VI og UMEC/VI.

Sammenligningen av FF/UMEC/VI med FF/VI og UMEC/VI resulterte i en statistisk signifikant 14,8% reduksjon i risiko for en moderat/alvorlig eksaserbasjon (basert på analyse av tid til første eksaserbasjon) (Hazard Ratio 0,85; 95% KI: 0,80, 0,91; $p<0,001$) og en 16,0% reduksjon i risiko for en moderat/alvorlig eksaserbasjon (basert på analyse av tid til første eksaserbasjon) (Hazard Ratio 0,84; 95% KI: 0,78, 0,91; $p<0,001$).

Utholdenhetstrening og lungevolum

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogram forbedret tidslengden treningen kunne vare (utholdenhetstid, EET) sammenlignet med placebo, evaluert med endurance shuttle walk test (ESWT), i én studie, men ikke i den andre, og forbedret lungevolummål sammenlignet med placebo i begge studiene hos voksne kols-pasienter med hyperinflasjon (functional residual capacity [FRC] >120 %). I den første studien med LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogram, ble det vist en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring (basert på en minste klinisk relevant forskjell (MCID) på mellom 45 til 85 sekunder) sammenlignet med placebo i utholdenhetstid (EET) oppnådd 3 timer etter dosering i uke 12 (69,4 sekunder [$p = 0,003$]). Forbedring i EET sammenlignet med placebo ble sett på dag 2 og vedvarte ved uke 6 og uke 12. I den andre

studien, var behandlingsforskjellen i EET mellom LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogram og placebo 21,9 sekunder ($p = 0,234$) i uke 12.

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogram viste også statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med placebo i endring fra "baseline" i lungevolummål ved trough og ved 3 timer post dose i uke 12 i den første studien (inspiratorisk kapasitet på henholdsvis: 237 ml og 316 ml, residual volum på henholdsvis: -466 ml og -643 ml og funksjonell residualkapasitet på henholdsvis -351 ml og -522 ml, alle $p < 0,001$). I den andre studien viste LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogram forbedring sammenlignet med placebo i endring fra "baseline" i lungevolummål ved trough og ved 3 timer post dose i uke 12 (inspiratorisk kapasitet på henholdsvis: 198 ml og 238 ml, residualvolum på henholdsvis: -295 ml og -351 ml og funksjonell residualkapasitet på henholdsvis -238 ml og -302 ml, alle $p < 0,001^*$).

Pediatrisk populasjon

Det Europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med LAVENTAIR ELLIPTA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kols (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Når umeklidinium og vilanterol ble administrert i kombinasjon ved inhalasjon, var farmakokinetikken til hver komponent lik de observert når hvert virkestoff ble administrert separat. For farmakokinetiske formål kan hver komponent derfor vurderes separat.

Absorpsjon

Umeklidinium

Etter administrering av umeklidinium til inhalasjon hos friske frivillige, ble C_{max} oppnådd etter 5 til 15 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten av inhalert umeklidinium var gjennomsnittlig 13 % av dosen, med minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Etter gjentakende dosering av umeklidinium til inhalasjon, ble steady-state oppnådd innen 7 til 10 dager med 1,5 til 1,8-ganger akkumulering.

Vilanterol

Etter administrering av vilanterol til inhalasjon hos friske frivillige, ble C_{max} oppnådd etter 5 til 15 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten av vilanterol til inhalasjon var 27 %, med minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Etter gjentakende dosering av vilanterol til inhalasjon, ble steady-state oppnådd innen 6 dager med opptil 2,4-ganger akkumulering.

Distribusjon

Umeklidinium

Etter intravenøs administrering hos friske frivillige, var gjennomsnittlig distribusjonsvolum 86 liter. *In vitro* plasma proteinbinding i humant plasma var gjennomsnittlig 89 %.

Vilanterol

Etter intravenøs administrering hos friske frivillige, var gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state 165 liter. Vilanterol har lav tilknytning til røde blodceller. *In vitro* plasma proteinbinding i humant plasma var gjennomsnittlig 94 %.

Biotransformasjon

Umeklidinium

* En statistisk hierarkisk test-prosedyre ble brukt i denne studien. Denne sammenligningen ble gjort etter en sammenligning som ikke nådde statistisk signifikans, følgelig kan vi ikke trekke konklusjoner om signifikans for denne spesifikke sammenligningen.

In vitro studier viste at umeklidinium hovedsakelig er metabolisert av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) transportøren. Den primære metabolismevei for umeklidinium er oksidativ (hydroksylering, O-dealkylering) etterfulgt av konjugering (glukuronidering etc), som resulterer i et spekter av metabolitter med enten redusert farmakologisk aktivitet eller hvor farmakologisk aktivitet ikke er blitt klarlagt. Systemisk eksponering av metabolittene er lav.

Vilanterol

In vitro studier viste at vilanterol hovedsakelig er metabolisert via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er substrat for P-gp transportøren. De primære metabolismeveiene for vilanterol er O-dealkylering til et spekter av metabolitter med signifikant redusert beta₁- og beta₂-adrenerg agonist-aktivitet. Metabolittprofiler i plasma etter oral administrering av vilanterol i en klinisk studie med radioaktivt merket substans, samsvarte med høy first-pass metabolisme. Systemisk eksponering av metabolittene er lav.

Eliminasjon

Umeklidinium

Plasma clearance etter intravenøs administrering var 151 liter/time. Etter intravenøs administrering, var omtrent 58 % av den administrerte radioaktiv merkede dosen (eller 73 % av den gjenværende radioaktiviteten) utskilt i feces etter 192 timer post-dose. Urinutskillelse kunne tilskrives 22 % av den administrerte radioaktiv merkede dosen etter 168 timer (27 % av den gjenværende radioaktivitet). Utskillelse av legemiddelrelatert materiale i feces etter intravenøs dosering indikerte sekresjon til gallen. Etter oral administrering til friske mannlige frivillige, var total radioaktivitet primært utskilt i feces (92 % av den administrerte radioaktiv merkede dosen eller 99 % av den gjenværende radioaktivitet) innen 168 timer post-dose. Mindre enn 1 % av den oralt administrerte dose (1 % av den gjenværende radioaktivitet) var utskilt i urinen, som antyder minimal absorpsjon etter oral administrasjon. Halveringstid av umeklidinium for utskillelse i plasma etter inhalert dose i 10 dager var gjennomsnittlig 19 timer hos friske frivillige, med 3 % til 4 % utskilt uforandret i urinen ved steady-state.

Vilanterol

Plasma clearance av vilanterol etter intravenøs administrering var 108 liter/time. Etter oral administrering av radioaktivt merket vilanterol, viste massebalansen 70 % av den radiomerkede delen i urinen og 30 % i feces. Primær eliminasjon av vilanterol var ved metabolisme etterfulgt av utskillelse av metabolitter i urin og feces. Halveringstid av vilanterol for utskillelse i plasma etter inhalert dose i 10 dager var i gjennomsnitt 11 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre

En farmakokinetisk analyse av populasjonen viste at farmakokinetikken til umeklidinium og vilanterol var tilsvarende mellom kols-pasienter over og under 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste ingen tegn til systemisk eksponering overfor hverken umeklidinium eller vilanterol ($C_{\max}$ og AUC) etter administrering av umeklidinium/vilanterol ved to ganger anbefalt dose med umeklidinium og anbefalt dose med vilanterol og det var ingen evidens for endret proteinbinding mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) viste ingen tegn til systemisk eksponering overfor hverken umeklidinium eller vilanterol ($C_{\max}$ og AUC) etter administrering med umeklidinium/vilanterol ved to ganger anbefalt dose med umeklidinium og anbefalt dose med vilanterol og ingen evidens for endret proteinbinding mellom pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og friske frivillige. Umeklidinium/vilanterol har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Andre spesifikke pasientgrupper

En farmakokinetisk analyse av populasjonen viste at det ikke var nødvendig med en dosejustering for umeklidinium eller vilanterol basert på effekten av alder, rase, kjønn, kortikosteroidbruk til inhalasjon eller

vekt. En studie på CYP2D6 poor metabolisere viste ingen evidens for klinisk signifikant effekt av CYP2D6 genetisk polymorfisme på systemisk eksponering av umeklidinium.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier med umeklidinium og vilanterol, alene og i kombinasjon, var funnene typisk assosiert med den primære farmakologien av henholdsvis enten muskarinreseptor antagonist eller beta₂-adrenerge agonister og/eller lokal irritasjon. Nedenfor omtales studier gjennomført med de individuelle komponentene.

Genotoksisitet og karsinogenisitet

Umeklidinium viste ikke genotoksisitet i et standard sett av studier og ikke karsinogenisitet i livslange inhalasjonsstudier hos mus eller rotter ved en eksponering på henholdsvis ≥ 26 eller ≥ 22 -ganger den kliniske eksponeringen av umeklidinium 55 mikrogram hos mennesket, basert på AUC.

I genotoksisitetsstudier, var vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) og trifenyldiksyre ikke genotoksisk, noe som indikerer at vilanterol (som trifenatat) ikke representerer en genotoksisk helsefare for mennesker. I overensstemmelse med funn for andre beta₂-adrenerge agonister, i livslange inhalasjonsstudier, forårsaket vilanteroltrifenatat proliferative effekter hos hunnrotter og i reproduksjonssystemet hos mus og i hypofysen hos rotter. Det var ingen økning i insidensen av tumorer hos rotter eller mus ved en eksponering på henholdsvis 0,5- eller 13-ganger den kliniske eksponeringen av vilanterol 22 mikrogram hos mennesket basert på AUC.

Reproduksjonstoksisitet

Umeklidinium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. I en pre- og post-natal studie ga subkutan administrering av umeklidinium til rotter en lavere maternal økning i kroppsvekt og matkonsumering og lettere reduksjon i kroppsvekt hos tidlig avvente valper. I studien ble rotter gitt en dose på 180 mikrogram/kg/dag (omtrent 80-ganger den kliniske eksponeringen for umeklidinium 55 mikrogram på mennesket, basert på AUC).

Vilanterol var ikke teratogent hos rotter. I inhalasjonsstudier hos kaniner forårsaket vilanterol effekter lik de som er sett med andre beta₂-adrenerge agonister (ganespalte, åpne øyelokk, forbenet brystben og fleksible lemmer /malrotasjon) ved 6-ganger den eksponering som mennesket utsettes for basert på AUC. Når gitt subkutan var det ingen effekter ved 36-ganger den kliniske eksponeringen for vilanterol 22 mikrogram på mennesket, basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Dersom den har vært oppbevart i kjøleskap, la inhalatoren ligge i romtemperatur i minst én time før bruk.

Oppbevar inhalatoren i den forseglede folieboksen for å beskytte mot fuktighet og ta den ut rett før første gangs bruk.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

ELLIPTA inhalatoren består av en lysegrå beholder, et rødt beskyttelseslokk og en doseteller, pakket inn i en folielaminert boks som inneholder en silikagel tørrstoffpose. Boksen er forseglet med et avrivbart folielokk.

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

Inhalatoren inneholder to laminerte blistere av aluminiumsfolie med 7 eller 30 doser.

Pakningsstørrelser med 1 inhalator med 7 eller 30 doser.
Multipakninger som inneholder 90 (3 inhalatorer med 30) doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/899/001
EU/1/14/899/002
EU/1/14/899/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08 mai 2014
Dato for siste fornyelse: 11. januar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG (ENKELPAKNINGER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogram/ 22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert
umeklidinium/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram av umeklidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se pakningsvedegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

1 inhalator med 7 doser

1 inhalator med 30 doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

En gang daglig

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørrstoffet.

8. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE))

EU/1/14/899/001 1 inhalator med 7 doser

EU/1/14/899/002 1 inhalator med 30 doser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

laventair ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR FLERPAKNING(MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogram/ 22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert
umeklidinium/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram umeklidiniumbromid)
og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert.
Flerpakning: 90 (3 inhalatorer med 30) doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Én gang daglig

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørrstoffet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/899/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

laventair ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MIDTRE EMBALLASJE AV FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogram/ 22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert
umeklidinium/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram umeklidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktosemonohydrat og magnesiumstearat
Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert
1 inhalator med 30 doser

Komponent av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Én gang daglig

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørrstoffet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/899/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

laventair ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

ETIKETT PÅ FOLIEBOKSEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrog. inhalasjonspulver
umeclidinium/vilanterol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Skal ikke åpnes før man er klar til å inhalere.

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

7 doser

30 doser

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ INHALATOREN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrog. inhalasjonspulver
umeclidinium/vilanterol
Til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.
Kastes innen:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

7 doser
30 doser

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

umeklidinium/vilanterol

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva LAVENTAIR ELLIPTA er og hva det brukes mot

Hva LAVENTAIR ELLIPTA er

LAVENTAIR ELLIPTA inneholder to virkestoffer umeklidiniumbromid og vilanterol. Disse tilhører en gruppe av legemidler kalt bronkodilatorer.

Hva LAVENTAIR ELLIPTA brukes mot

LAVENTAIR ELLIPTA blir brukt til å behandle kronisk obstruktiv lungesykdom (**kols**) hos voksne. Kols er en langvarig tilstand, karakterisert ved pustevansker som langsomt forverres.

Ved kols strammes musklene rundt luftveiene. Dette legemidlet hindrer strammingen av disse musklene i lungene slik at luft lettere kan komme inn og ut av lungene. Når det brukes regelmessig kan det hjelpe til å kontrollere pustevanskene dine, og redusere effektene av kols i hverdagen din.

LAVENTAIR ELLIPTA skal ikke brukes til akutt behandling av tetthet eller piping. Dersom du opplever et slikt anfall, må du bruke en inhalator med rask virkning (slik som salbutamol). Kontakt legen din dersom du ikke har en inhalator med rask virkning.

2. Hva du må vite før du bruker LAVENTAIR ELLIPTA

Bruk ikke LAVENTAIR ELLIPTA:

- dersom du er **allergisk** overfor umeklidinium, vilanterol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du tror dette gjelder deg, **ikke bruk** dette legemiddelet før du har sjekket med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom:

- **du har astma** (ikke bruk LAVENTAIR ELLIPTA for å behandle astma)
- **du har hjerteproblemer** eller **høyt blodtrykk**
- du har en øyetilstand kalt **trangvinkelglaukom**
- du har en **forstørret prostata, problemer med å late vannet** eller en **blokkering i blæren**
- du lider av **epilepsi**
- du har problemer med **skjoldbruskkjertelen**
- du har **lavt kaliumnivå** i blodet
- du har **diabetes**
- du har **alvorlige leverproblemer**

Rådfør deg med legen din dersom du tror noe av dette gjelder deg.

Akutte pusteproblemer

Dersom du blir tett i brystet, får hoste, piping eller blir andpusten rett etter bruk av LAVENTAIR ELLIPTA inhalatoren:

slutt å bruke dette legemidlet og oppsøk lege umiddelbart. Det kan hende du har en alvorlig tilstand kalt paradoksal bronkospasme.

Øyeproblemer i løpet av behandling med LAVENTAIR ELLIPTA

Dersom du får røde øyne og samtidig smerte/ubehag i øyet, forbigående tåkesyn, ser lysende ringer rundt lyskilder eller ser fargede flekker i løpet av behandlingen med LAVENTAIR ELLIPTA:

slutt å bruke dette legemidlet og oppsøk lege umiddelbart da dette kan være tegn på et akutt anfall av trangvinkelglaukom.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til **barn eller ungdom under 18 år.**

Andre legemidler og LAVENTAIR ELLIPTA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Snakk med lege eller apotek dersom du ikke er sikker på hva legemiddelet ditt inneholder.

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

- legemidler kalt betablokkere (slik som propranolol), til behandling av **høyt blodtrykk** eller andre **herteproblemer**
- ketokonazol eller itrakonazol, til behandling av **soppinfeksjoner**
- klaritromycin eller telitromycin, til behandling av **bakterielle infeksjoner**
- ritonavir, til behandling av **HIV-infeksjon**
- legemidler som senker nivået av kalium i blodet ditt slik som noen diuretika (vanndrivende tabletter) eller noen legemidler brukt til å behandle astma (slik som metylxanthin eller steroider)
- andre langtidsvirkende legemidler som ligner på dette legemidlet som blir brukt til å behandle pustevansker, f.eks. tiotropium, indakaterol. Ikke bruk LAVENTAIR ELLIPTA hvis du bruker disse legemidlene.

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av disse legemidlene. Legen din kan ønske å følge deg nøye opp dersom du tar noen av disse legemidlene, da de kan øke bivirkningene av LAVENTAIR ELLIPTA.

Graviditet, og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk dette legemidlet dersom du er gravid med mindre legen din forteller deg at du kan det.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i LAVENTAIR ELLIPTA kan gå over i morsmelk. **Undersøk med legen din** før du bruker LAVENTAIR ELLIPTA **dersom du ammer**. Ikke bruk dette legemidlet dersom du ammer med mindre legen din forteller deg at du kan det.

Kjøring og bruk av maskiner

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

LAVENTAIR ELLIPTA inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker LAVENTAIR ELLIPTA

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

Den anbefalte dosen er én inhalasjon hver dag til samme tid på dagen. Du trenger kun å inhalere én gang om dagen fordi effekten av dette legemidlet varer i 24 timer.

Ikke bruk mer enn legen din har gitt deg beskjed om.

Bruk LAVENTAIR ELLIPTA regelmessig

Det er veldig viktig at du bruker LAVENTAIR ELLIPTA hver dag, slik legen din har fortalt deg. Dette vil hjelpe deg til å være uten symptomer gjennom dagen og natten.

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

Hvordan du bruker inhalatoren

Se ”Trinn-for-trinn instruksjoner” bakerst i dette pakningsvedlegget for fullstendig informasjon.

LAVENTAIR ELLIPTA brukes til inhalasjon. For å bruke LAVENTAIR ELLIPTA, puster du det inn i lungene dine via munnen ved hjelp av ELLIPTA inhalatoren.

Hvis symptomene dine ikke bedres

Hvis symptomene dine på kols (tetthet, piping, hoste) ikke bedres, eller blir verre, eller hvis du må bruke din hurtigvirkende inhalator oftere:

Kontakt legen din så raskt som mulig.

Dersom du tar for mye av LAVENTAIR ELLIPTA

Dersom du ved et uhell har fått i deg mer av dette legemidlet enn legen har forskrevet, **ta kontakt med lege eller apotek for råd da det kan hende at du trenger medisinsk overvåkning**. Vis dem hvis mulig

inhalatoren, kartongen eller dette pakningsvedlegget. Symptomer kan være at hjertet ditt slår raskere enn normalt, at du føler deg skjelve, at du får synsforstyrrelser, tørr munn eller hodepine.

Dersom du har glemt å ta LAVENTAIR ELLIPTA

Du skal ikke inhalere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Bare inhaler neste dose til vanlig tid. Dersom du piper eller blir tett i brystet kan du bruke din hurtigvirkende inhalator (som salbutamol) og ta kontakt med lege.

Dersom du avbryter behandling med LAVENTAIR ELLIPTA

Bruk dette legemidlet så lenge legen din anbefaler deg det. Det vil bare være effektivt så lenge du bruker det. Ikke stopp bruken uten at legen din gir deg råd om det, selv om du føler deg bedre, siden symptomene dine kan bli verre.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Allergiske reaksjoner

Dersom du opplever noen av følgende symptomer etter å ha brukt LAVENTAIR ELLIPTA, **må du slutte å bruke dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart**

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- hudutslett (elveblest) eller rødhet

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

- hevelse, noen ganger i ansiktet eller munnen (angioødem)
- pipende pust, hoste eller pustevansker
- plutselig følelse av svakhet eller ørhet (som kan føre til kollaps eller bevisstløshet)

Plutselige pusteproblemer

Plutselige pustevansker etter bruk av LAVENTAIR ELLIPTA er sjeldent. Dersom du opplever tetthet i brystet, hoste, piping eller pustevansker rett etter at du har brukt dette legemidlet:

slutt å bruke dette legemidlet og oppsøk lege øyeblikkelig da du kan ha fått en alvorlig tilstand kalt paradoksalt bronkospasme.

Andre bivirkninger

Vanlige

(kan forekomme hos **inntil 1 av 10** pasienter)

- smertefull og hyppig urinering (kan være tegn på en urinveisinfeksjon)
- kombinasjon av sår hals og rennende nese
- sår hals
- følelse av trykk eller smerte i kinnene og pannen (kan være tegn på bihulebetennelse)
- hodepine
- hoste
- smerte og irritasjon bakerst i munnen og svelget
- forstoppelse
- munntørhet
- infeksjon i de øvre luftveiene

Mindre vanlige

(kan forekomme hos **inntil 1 av 100** pasienter)

- uregelmessig hjerterytme

- raskere hjerterytme
- hjertebank
- muskelspasmer
- skjelving
- smaksforstyrrelser
- heshet

Sjeldne

(kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** pasienter)

- tåkesyn
- økning av målt trykk i øyet
- synsreduksjon eller smerte i øynene (mulige tegn på glaukom).
- vanskelig og smertefull vannlating – dette kan være tegn på blokkering av blæren eller urinretensjon

Ikke kjent

(kan forekomme hos et ukjent antall pasienter)

- svimmelhet

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer LAVENTAIR ELLIPTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av LAVENTAIR ELLIPTA

Virkestoffer er umeklidiniumbromid og vilanterol.

Hver enkelt inhalasjon frigir en dose (dosen som forlater munnstykket) på 55 mikrogram umeklidinium (ekvivalent med 65 mikrogram umeklidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se pkt. 2 under «LAVENTAIR ELLIPTA inneholder laktose») og magnesiumstearat.

Hvordan LAVENTAIR ELLIPTA ser ut og innholdet i pakningen

LAVENTAIR ELLIPTA er et inhalasjonspulver, dosedispensert.

Ellipta inhalatoren består av en lys grå plastbeholder, et rødt beskyttelseslokk og en doseteller. Den er pakket i en laminert folieboks med et avrivbart lokk. Folieboksen inneholder en pose med tørrstoff for å redusere fuktighet i pakningen.

Virkestoffene er fordelt som et hvitt pulver i separate blistere inne i inhalatoren. LAVENTAIR ELLIPTA er tilgjengelig i pakninger på 1 inhalator som inneholder 7 eller 30 doser og i Flerpakninger som inneholder 90 (3 inhalatorer x 30) doser. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

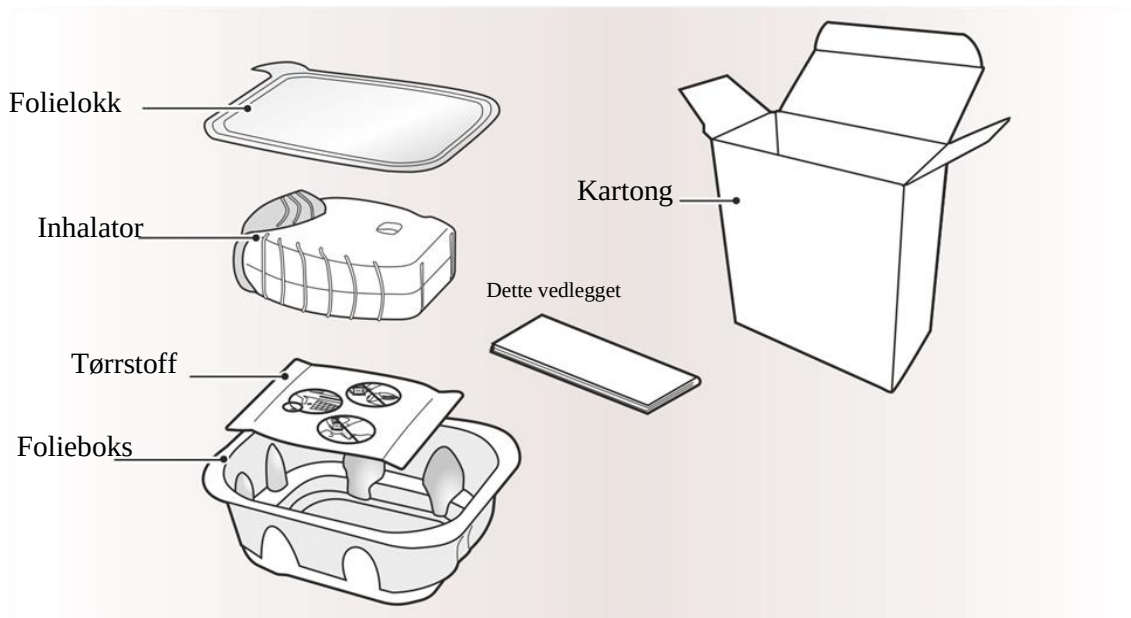
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Trinn-for-trinn instruksjoner

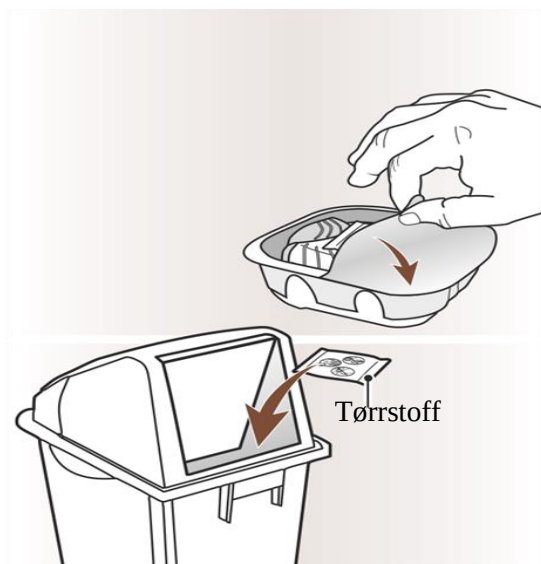
Hva er ELLIPTA inhalatoren?

Den første gangen du bruker LAVENTAIR ELLIPTA er det ikke nødvendig å sjekke at inhalatoren virker ordentlig: den inneholder ferdig oppmålte doser og er klar til bruk med en gang.

Din LAVENTAIR ELLIPTA inhalatorkartong inneholder



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



Når du tar inhalatoren ut av folieboksen vil den være i 'lukket' posisjon. **Ikke åpne inhalatoren før du er klar til å inhalere en dose av legemidlet.** Skriv datoen for "kastes innen" i eget felt på inhalatorens etikett når du har åpnet folieboksen. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra den datoen du åpner folieboksen. Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger. Folieboksen kan kastes etter åpning.

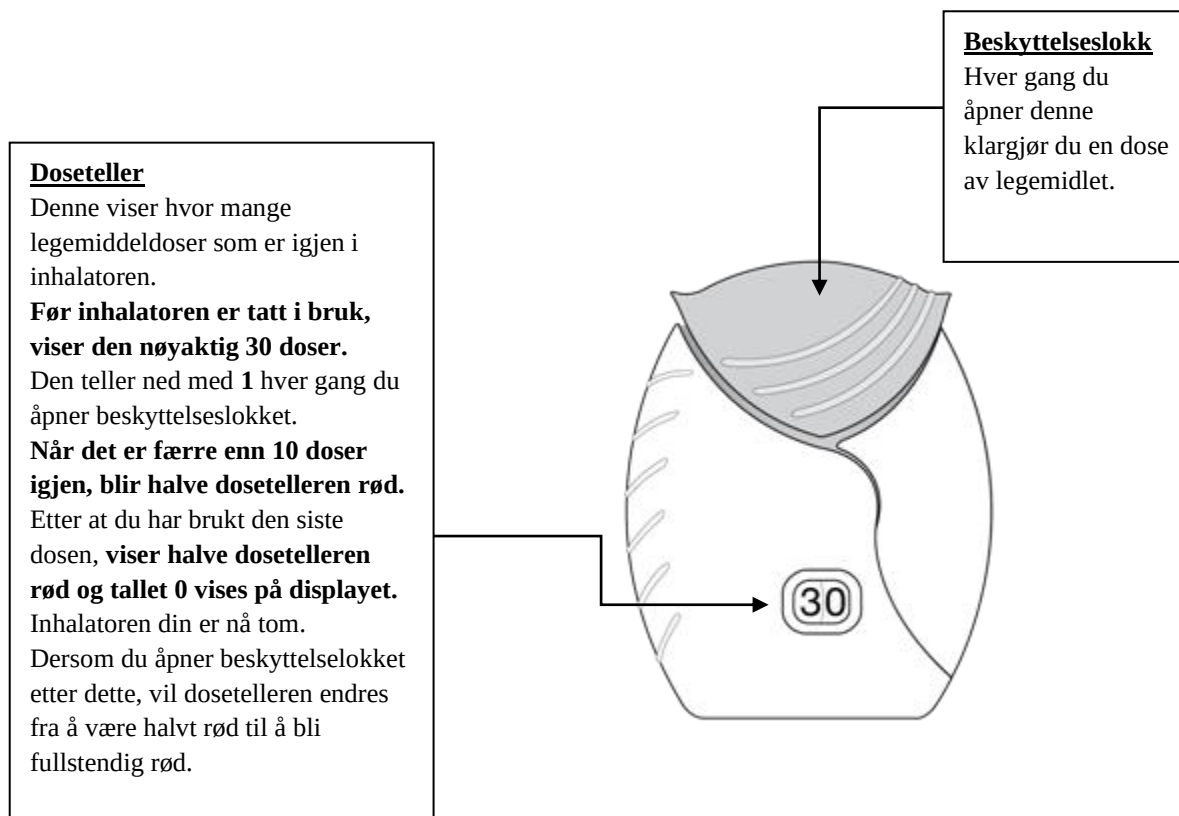
Hvis oppbevart i kjøleskap, la inhalatoren ligge i romtemperatur i minst 1 time før bruk.

Trinn for trinn instruksjonene for bruk av inhalatoren nedenfor gjelder både for 30-dose inhalator (30 dagers forbruk) og 7-dose inhalator (7 dagers forbruk).

1) Les dette før du starter

Hvis du åpner og lukker beskyttelseslokket uten å inhalere legemidlet, vil du miste en dose.

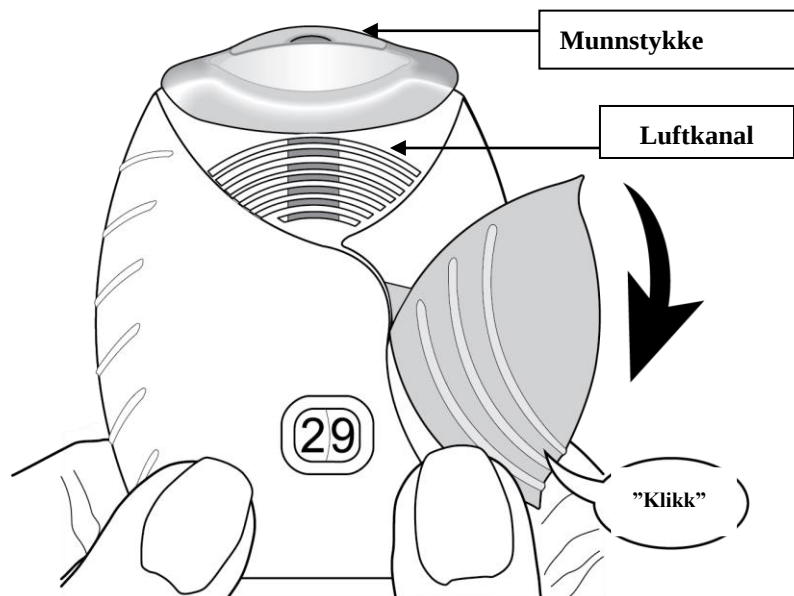
Den tapte dosen vil holdes inne i inhalatoren, men den vil ikke lenger være tilgjengelig. Det er ikke mulig at du ved et uhell tar en ekstra dose eller en dobbel dose i en inhalasjon.



2) Klargjøre en dose

Vent med å åpne beskyttelseslokket til du er klar til å inhalere en dose.
Ikke rist inhalatoren.

- Skyv beskyttelseslokket ned til du hører et ”klikk”.



Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon.

Dosetelleren teller ned med **1** for å vise dette.

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

3) Hvordan inhalere legemidlet

- **Hold inhalatoren bort fra munnen din og pust ut så lenge det er behagelig.**
Ikke pust ut gjennom inhalatoren.

- **Munnstykket skal plasseres mellom leppene dine og leppene skal slutte tett rundt munnstykket.**
Ikke dekk over luftkanalen med fingrene dine.



Dine lepper skal omslutte munnstykket for inhalering.

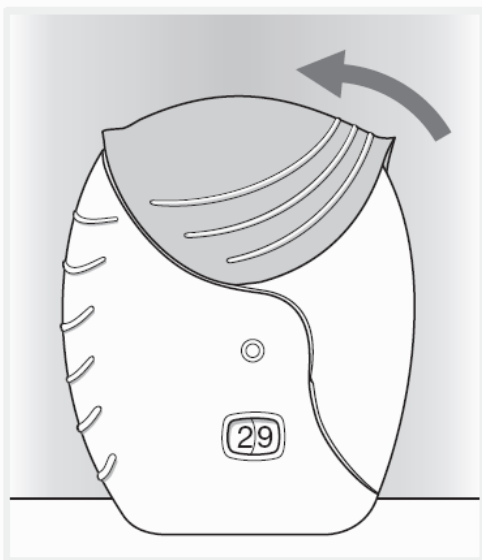
Du må ikke blokkere luftkanalen med fingrene dine.

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

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

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

4) Lukk inhalatoren



Skyv beskyttelseslokket opp så langt det går for å beskytte munnstykket.

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og begrunnelse for endring av vilkårene i markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle pålagte endelige studierapporten PASS for legemidlene nevnt ovenfor, er CHMPs vitenskapelige konklusjoner som følger:

Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta og Laventair Ellipta (umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol) fjernes fra tilleggsovervåkingslisten ettersom betingelsen for markedsføringstillatelsen er oppfylt. Dette gjelder gjennomføring av en sikkerhetsobservasjonskohortstudie etter godkjenning for å kvantifisere forekomsten og komparativ sikkerhet av utvalgte kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser (MI, hjerneslag, hjertesvikt eller plutselig hjertedød) hos KOLS-pasienter som bruker inhalert UMEC/VI-kombinasjon eller inhalert UMEC versus tiotropium (studie 201038) som ble pålagt som en betingelse for markedsføringstillatelsen (kategori 1 PASS), på grunn av bekymringer om kardiovaskulær og cerebrovaskulær sikkerhet. I henhold til protokollen ble HR (95 % KI) beregnet for hver behandlingssammenligning; non-inferiority-kriteriet var øvre grense for 95 % konfidensintervall (KI) rundt hasardratio som ikke oversteg 2,0 og nedre grense for 95 % KI som ikke oversteg 1,0. Andre sekundære sikkerhetsendepunkter ble studert. Effektivitetsutfall ble også evaluert, for eksempel persistens med studiemedisiner, hyppighet av eksaserbasjoner.

Justert HR (95 % KI) for det sammensatte utfallet var 1,254 (0,830, 1,896) for UMEC vs. TIO-kohorter, og 1,352 (0,952, 1,922) for UMEC/VI vs. TIO. Den justerte HR for UMEC/VI vs TIO er ikke statistisk signifikant, men nær de etablerte grensene. Økt risiko for MI ble observert i UMEC/VI-kohorten med hensyn til tiotropium: justert HR på 2,195 (1,053, 4,575). Risikoen for MI var lavere mellom UMEC og TIO (justert HR (95 % KI) på 1,754 (0,748, 4,115)). Det er anerkjent at studien var drevet for å teste for forskjeller mellom kohorter kun for det primære sammensatte endepunktet og ikke for å teste for non-inferioritet i de sekundære endepunktene; en slik forskjell i MI-risikoen må imidlertid bemerkes.

KOLS, pneumoni og nedre luftveisinfeksjon var de hyppigst rapporterte hendelsene hos pasienter som hadde fått UMEC/VI i mer enn ett år. Flertallet av de alvorlige hendelsene ble tilskrevet eksaserbasjon som kompliserte avansert stadium av KOLS i de fleste tilfellene; noe som ekskluderer en potensiell sammenheng med behandlingen UMEC/VI.

Sammenfattende vurderte PRAC at nytte-risikoforholdet for de aktuelle legemidlene forble uendret.

Denne PASS-studien var en betingelse for markedsføringstillatelser for legemidler som inneholder virkestoffet umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol. Denne betingelsen anses nå som oppfylt, og det anbefales derfor å oppdatere vilkårene eller restriksjonene i vedlegg II med hensyn til sikker og effektiv bruk av legemidlet for å fjerne denne tilstanden, samt slette ytterligere overvåkingserklæringer i vedlegg I og IIIB.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig i PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene i markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol mener CHMP at nytte/risikoforholdet for legemidlene som inneholder umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol, er uendret med forbehold om de foreslåtte endringene i produktinformasjonen

CHMP anbefaler at vilkårene i markedsføringstillatelsen(e) endres.